

Медицинская токсикология. Национальное руководство. –ГЭОТАР-медиа. -2014год

ГЛАВА 2

ТОКСИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ И ЕСТЕСТВЕННАЯ ДЕТОКСИКАЦИЯ

2.1. Токсическое воздействие (общие понятия)

Стадии острых отравлений

Острые отравления целесообразно рассматривать как химическую травму, развивающуюся вследствие попадания в организм токсической дозы чужеродного химического вещества. Связанные с этим последствия, относятся к токсикогенному эффекту химической травмы. Он имеет характер патогенной реакции и наиболее ярко проявляется в первой клинической стадии острых отравлений – **токсикогенной**, когда токсикант находится в организме в концентрации, способной вызывать специфическое действие. Одновременно включаются естественные защитные механизмы, лишенные «химической» специфичности. При этом токсикант играет роль пускового фактора. Примерами являются гипофизарно-адреналовая реакция (стресс-реакция), включающая «централизацию кровообращения», тахикардию, коагулопатию и другие изменения, которые относятся к соматогенному эффекту химической травмы и носят вначале характер защитных реакций. Они наиболее ярко проявляются во второй клинической стадии острых отравлений – **соматогенной**, наступающей после удаления или разрушения токсиканта в виде «следового» поражения структуры и функций различных органов и систем организма.

Таким образом, общий токсический эффект является результатом специфического токсикогенного действия и неспецифических защитных реакций организма – соматогенного действия.

В процессе реализации химической травмы всегда обнаруживается сочетание патогенных и защитных реакций, которые на различных этапах заболевания могут менять свою роль и значение. Например, такие распространенные виды защитных реакций на отравление, как «централизация кровообращения» или гипокоагуляция и фибринолиз, часто переходят в патогенные, что требует корригирующего воздействия. Некоторые из этих явлений могут играть гораздо большую роль в развитии химической травмы, чем специфическое действие токсикантов.

Факторы, определяющие распределение токсикантов

Распределение токсичных веществ в организме зависит от трех основных факторов: пространственного, временного и концентрационного (рис. 1).

Пространственный фактор определяет пути наружного поступления и распределения токсикантов. Он во многом связан с кровоснабжением органов и тканей, поскольку количество яда, поступающее к данному органу, зависит от его объемного кровотока (мл/мин). Это динамическое распределение. Наибольшее количество токсикантов в единицу времени поступает обычно в легкие (470 мл/мин), почки (410 мл/мин), печень (66 мл/мин), сердце (92 мл/мин), мозг (54 мл/мин). При этом имеют значение и пути поступления токсиканта. При ингаляционных отравлениях основная часть поступает в почки, а при пероральных – в печень, в связи с особенностями их кровоснабжения. Кроме того, токсический процесс определяется степенью чувствительности токсиканта к своему рецептору «избирательной токсичности», где он фиксируется. Это статистическое распределение. Особенно опасны в этом отношении токсичные вещества, вызывающие необратимые поражения клеточных структур – цитолитики (например, при химических ожогах тканей кислотами или щелочами). Менее опасны обратимые поражения (например, наркотики), вызывающие только функциональные расстройства.

Под **временным фактором** подразумеваются скорость поступления токсиканта в организм и скорость его выведения из организма, т.е. он отражает связь между временем действия токсиканта и его токсическим эффектом.

Концентрационный фактор, т.е. концентрация токсиканта в биологических средах, в частности в крови, считается основным в клинической токсикологии. Определение этого фактора позволяет различать токсикогенную и соматогенную фазы отравления и оценить эффективность детоксикационной терапии.

Исследование динамики концентрационного фактора помогает обнаружить в токсикогенной фазе отравлений два основных периода: период резорбции, продолжающийся до момента достижения максимальной концентрации токсичного вещества в крови, и период элиминации – от этого момента до полного очищения крови от токсиканта.



Рис. 3. Основные факторы, определяющие развитие острого отравления.

R – пространственный; C – концентрационный; t – временной.

С точки зрения токсикодинамики (см. рис. 3) специфическая симптоматика отравлений, отражающая избирательную токсичность ядов, наиболее ярко проявляется в токсикогенной фазе, особенно в период резорбции. Для последнего характерно формирование тяжело протекающих патологических синдромов острых отравлений, таких как экзотоксический шок, токсическая кома, желудочно-кишечные расстройства, асфиксия и т.д. В соматогенной фазе обычно развиваются патологические синдромы, лишённые выраженной токсикологической специфичности. Клинически они трактуются как осложнения острых отравлений: энцефалопатия, пневмония, острая почечная недостаточность (ОПН) или острая печеночно-почечная недостаточность (ОППН), сепсис и т.д.

Теория рецепторов токсичности

Представление о рецепторе как месте конкретного приложения и реализации токсического действия токсикантов до настоящего времени остается недостаточно ясным, несмотря на то, что эта идея была выдвинута Дж. Ленгли более 100 лет назад. Сам термин «рецептор» в токсикологическом понимании был предложен в начале прошлого века известным немецким ученым П. Эрлихом. Это предложение получило научное обоснование после количественных исследований А.Кларка (1937), показавшего, что между чужеродными веществами и их рецепторами возникает связь, по-видимому, аналогичная взаимодействию субстрата со специфическим ферментом.

Оказалось, что во многих случаях рецепторы действительно представляют собой ферменты. Например, оксигруппа серина, входящая как составная часть в молекулу фермента ацетилхолинэстеразы, служит рецептором для фосфорорганических инсек-

тицидов (хлорофос, карбофос и т.д.), образующих с этим ферментом прочный комплекс. В итоге развивается специфический антихолинэстеразный эффект, присущий большинству фосфорорганических соединений. Взаимодействие токсикантов с ферментами как рецепторами токсичности нашло свое отражение в патохимической классификации ядов.

Кроме ферментов рецепторами первичного действия токсикантов являются аминокислоты (гистидин, цистеин и др.), нуклеиновые кислоты, пуриновые и пиридиновые нуклеотиды, витамины. Рецепторами часто бывают наиболее реакционно способные функциональные группы органических соединений, такие как сульфгидрильные, гидроксильные, карбоксильные, амин- и фосфорсодержащие, которые играют жизненно важную роль в метаболизме клетки. Наконец, в роли рецепторов токсичности могут выступать различные медиаторы и гормоны. Недавно открытые опиатные рецепторы представляют собой участок гормона гипофиза β -липотропина, являющегося также рецептором для энкефалинов и эндорфинов. Известно также, что сердечные гликозиды взаимодействуют с рецепторами для эндоцитинов, бензодиазепины и производные ГАМК – с рецепторами для ГАМК, адренергические вещества – с рецепторами для адреналина, холинергические – для холинолитиков и холиномиметиков и т.п.

Таким образом, логичным является предположение известного токсиколога Э.Альберта, что любое химическое вещество, для того чтобы производить биологическое действие, должно обладать по крайней мере двумя независимыми признаками: сродством к рецепторам и собственной физико-химической активностью. Под сродством подразумевается степень связи вещества с рецептором, которая измеряется величиной, обратной скорости диссоциации комплекса «вещество + рецептор».

Как в свете этих данных выглядит характеристика токсичности? Наиболее элементарное представление о ней дает так называемая простая оккупационная теория А.Кларка, выдвинутая им для объяснения действия лекарственных веществ: токсическое действие вещества пропорционально площади рецепторов, занятой молекулами этого вещества. Максимальное токсическое действие токсиканта проявляется тогда, когда минимальное количество его молекул способно связывать и выводить из строя наиболее жизненно важные клетки-мишени. Например, токсины бактерий ботулинуса (*Clostridium botulinum*) способны накапливаться в окончаниях периферических двига-

тельных нервов и в количестве 8 молекул на каждую нервную клетку вызывают их паралич. Таким образом, 1 мг этого вещества (токсина) может «уничтожить» до 1200 т живого вещества, а 200 г способны погубить все население Земли. Следовательно, дело не столько в количестве пораженных токсикантом рецепторов, сколько в их значимости для жизнедеятельности организма. Немаловажными являются скорость образования комплексов токсиканта с рецептором, их устойчивость и способность к обратной диссоциации, что нередко играет более важную роль, чем степень насыщения рецепторов токсикантом. Таким образом, современная теория рецепторов токсичности рассматривает комплекс «яд + рецептор» с точки зрения их взаимодействия.

Плодотворной оказалась идея П.Эрлиха о существовании высокой специфичности первичной реакции взаимодействия токсиканта и клетки, когда он вмешивается в процессы обмена веществ, благодаря своему структурному сходству с тем или иным метаболитом, медиатором, гормоном и т.д. Именно в этих случаях можно говорить, что при взаимодействии токсикант и рецептор подходят друг к другу, как «ключ к замку». Эта идея послужила толчком к развитию химиотерапии, основанной на подборе лекарственных средств по их избирательной токсичности для определенных структур организма, отличающихся специфическими, цитологическими и биохимическими признаками.

Однако в токсическом действии многих веществ отсутствует строгая избирательность. Их вмешательство в жизненные процессы основано не на специфических химических воздействиях с определенными клеточными рецепторами, а на взаимодействии со всей клеткой в целом. Этот принцип, вероятно, лежит в основе наркотического действия разнообразных органических и неорганических веществ, общим свойством которых является то, что они представляют собой не образующие ионы. Обнаружив это, известный советский токсиколог Н.В. Лазарев предложил термин «неэлектролитное действие» для обозначения всех эффектов, которые прямо определяются физико-химическими свойствами вещества (наркотическое, раздражающее, прижигающее, гемолитическое действие и т.д.).

Для клинической токсикологии большое значение имеет обратимость связи токсиканта с рецептором. Большинство токсичных веществ, по-видимому, непрочно связывается с рецепторами и их можно «отмыть». Установлено, что ковалентные связи токсикантов с рецепторами прочные и труднообратимые.

К счастью, количество токсичных веществ, способных образовывать ковалентные связи, невелико. К ним относятся, например, препараты мышьяка, ртути и сурьмы, механизм действия которых заключается во взаимодействии с сульфгидрильными группами белков; азотистые иприты и фосфорорганические антихолинэстеразные препараты, которые алкилируют (вытесняют) или ацетилируют (окисляют) определенные функциональные группы белков (в последнем примере – фермента холинэстеразы). Хотя указанные ковалентные связи достаточно прочны, в определенных условиях они могут разрушаться с образованием новых ковалентных связей. Так, сульфгидрильные группы пораженной ртутью клетки можно в какой-то мере регенерировать, если ввести достаточное количество антидота – унитиола, содержащего реакционноспособные SH–группы.

Большинство наиболее известных в настоящее время токсикантов взаимодействует с рецептором за счет более лабильных, легко разрушающихся связей – ионных, водородных, ван-дер-ваальсовых, что дает возможность их успешного «отмывания» и удаления из организма. В табл. 18 представлены основные типы связей яда с рецептором, их прочность и влияние этих показателей на токсичность ядов.

Таблица 18.

Основные типы связей «яд + рецептор», влияющие на проявления токсичности (по А.Ф. Филатову)

Тип связи	Энергия связи, ккал ¹ /моль	Примеры
Ковалентная связь	50–140	Специфическое антихолинэстеразное действие (необратимое)
Ионная связь	5–10	Обратимая
Водородная связь	2–5	Обратимая
Ван-дер-ваальсова связь	0,5–1	Неспецифическое наркотическое действие (обратимое)

Как видно из табл. 18, снижение энергии связи «яд + рецептор» прямо пропорционально уменьшению специфических проявлений в ответной реакции организма и делает ее более обратимой.

Токсичные вещества можно удалить с рецепторов посредством отмывания. Помещенная в раствор с гистамином кишка морской свинки начинает сокращаться, а отмывание изотоническим раствором хлорида натрия приводит ее в исходное состояние.

Таким образом, современные методы детоксикации базируются на возможности разрушения комплекса «токсикант + рецептор». Для этого применяются antidotes, препятствующие иммобилизации токсикантов в тканях, в сочетании с активными методами очищения организма (форсированный диурез, методы диализа и сорбции).

Токсикокинетика

Транспорт токсикантов через клеточные мембраны

Поступление чужеродных веществ в организм, их распределение между органами и тканями, биотрансформация (метаболизм) и выделение предполагают их проникновение (транспорт) через ряд биологических мембран.

Мембранные системы организма имеют одинаковое строение, но различаются по функциональным свойствам. Они представляют собой подвижные структуры, образованы белково-фосфолипидными комплексами, обладают ограниченной проницаемостью для различных соединений. В настоящее время за основу принимается гипотеза трехслойной мембраны Доусона-Даниелли. Два белковых слоя, из которых один обращен в сторону цитоплазмы, а другой – кнаружи, заключают слой двойного липида (рис. 4). Снаружи липидных слоев с «плавающими» в них белками находится углеводная «шуба», состоящая из разных олигосахаридов, полимеров, включающих десятки типов моносахаридов, в том числе глюкозу. Одна из предполагаемых функций этой «шубы» заключается в том, что она способна «отличать» клетки собственного организма от чужих.

Молекулы фосфолипида ориентированы таким образом, что их гидрофильные группы направлены в сторону белка, а гидрофобные поверхности соприкасаются. Толщина каждого слоя 2–3 нм. Имеется предположение, что в клеточных мембранах существуют ультрамикроскопические поры (каналы), образованные гидрофильным веществом в липидных частях, причем мембраны и поры имеют определенные электрические заряды.

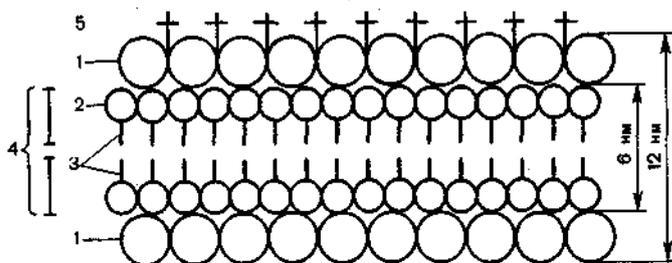


Рис. 4. Молекулярное строение биологической мембраны (схема).

1 – молекулы белка; 2 – гидрофильная часть молекулы; 3 – углеводные цепи; 4 – двойной слой фосфолипидных молекул; 5 – олигосахариды.

Механизм прохождения веществ через мембраны достаточно сложный, так как на него влияют не только функциональные особенности самих мембран, но и определенные функции протоплазмы и клеточных белков. В целях упрощения объяснения этого механизма выделяют четыре основных типа транспортировки различных веществ.

I тип характерен для нейтральных молекул. При этом быстрее всего диффундируют молекулы веществ, обладающих высоким коэффициентом распределения масло/вода, т.е. липофильными свойствами. Растворимые в липидах вещества (например, многие наркотические) могут свободно, с минимумом затраты энергии проходить через клеточные мембраны по законам диффузии. Скорость диффузии вещества (СД), согласно первому закону Фика, определяется по уравнению:

$$СД = К \frac{А(C_1 - C_2)}{d},$$

где К – коэффициент диффузии данного соединения; А – площадь мембраны; $(C_1 - C_2)$ – градиент концентрации по обе стороны мембраны; d – толщина мембраны.

Коэффициент диффузии яда или лекарственного вещества зависит от его молекулярной массы, степени растворимости в липидах и ионизации, а также от пространственной конфигурации молекулы. Крупные молекулы, например белков, проникают сквозь эти мембраны через крупные щели или путем пиноцитоза (везикулярного транспорта). При этом мембрана образует впячивания и как бы полностью обволакивает всю молекулу, которая оказывается внутри клетки в виде пузырька, мигрирующего в интерстициальную жидкость или, реже, в сосуд.

II тип трансмембранного транспорта связан с определенными структурами, кото-

рые обеспечивают веществам более интенсивную диффузию. Этими свойствами обладают некоторые участки мембраны. Транспортируемая молекула обратимо соединяется с носителем в мембране, который свободно движется (осциллирует) между внутренней и наружной ее поверхностями. Примером является транспорт глюкозы в эритроцитах человека.

III тип трансмембранного транспорта связан с потреблением энергии, которая образуется в результате метаболизма аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) в самой мембране. Предполагают, что при этом так называемом активном транспорте молекула вещества соединяется с носителем, который претерпевает определенные химические превращения. Примерами могут служить процессы транспорта ионов калия в клетках млекопитающих, всасывание и выведение веществ в ионизированной форме почечными канальцами и т.д. В качестве носителей обычно служат ферменты, например калий- и натрийзависимая аденозинтрифосфатаза, обеспечивающая активный транспорт этих ионов. В последние годы обнаружена целая группа чужеродных веществ, названных ионофорами, которые способны изменять барьерную функцию мембран и переносить через них тысячи ионов в секунду. Ионофоры вырабатываются определенными микроорганизмами (например, антибиотиком валиномицином), использующими их в борьбе за существование с другими формами жизни. В настоящее время открыт путь к направленному химическому синтезу новых, не встречающихся в природе веществ этого вида, обладающих удивительной избирательностью к переносу определенных ионов.

IV тип транспорта касается диффузии через поры, в стенках которых есть положительно заряженные частицы, пропускающие только анионы. Однако существуют каналы, пропускающие неэлектролиты. О максимальной величине этих каналов можно судить по размерам самой крупной молекулы, которую они способны пропускать. Мембраны почечных клубочков человека в норме способны пропускать все молекулы, меньшие, чем молекулы альбумина (мол. масса 70 000 Д).

Таким образом, в мембранах этого типа транспорт веществ осуществляется по принципу фильтрации. Некоторые природные яды, например тетродотоксин, содержащийся в яичниках рыб семейства иглобрюхих, или батрахотоксин, обнаруженный у маленькой колумбийской лягушки, своей молекулой воздействуют на проходимость каналов. Первый из них способен полностью, как пробкой, «закупорить» ионный ка-

нал для натрия, другой – повредить механизм закрытия «ворот» этих каналов, и они теряют способность избирательно пропускать ионы. Молекулы некоторых ионофоров, в частности, антибиотика грамицидина А, двигаясь в мембране, временами «прошивают» ее насквозь и создают подобие искусственного насоса, способного пропускать ионы. Эти данные имеют большое значение для объяснения механизма действия многих токсикантов, избирательно воздействующих на проводимость нервного импульса в синапсах.

Понятие о мембранотоксинах и болезнях мембран

Интенсивное изучение функции клеточных и внутриклеточных мембран позволило выделить специальную группу веществ, характеризующихся специфическим мембранотоксическим действием – так называемые мембранотоксины. К их числу относят экзогенные и эндогенные вещества, обладающие фосфолипазной активностью, в связи с которой происходят дезорганизация и разрушение основной жидкокристаллической структуры мембран с последующей гибелью клеток.

Классификация мембранотоксинов (по А.А. Покровскому)

I. Экзогенные мембранотоксины

Некоторые жирорастворимые витамины

Некоторые синтетические детергенты

Некоторые Н-яды

Некоторые микотоксины

Яды змей, насекомых и микроорганизмов

Активаторы перекисного окисления

Сапонины

II. Эндогенные мембранотоксины

Активаторы фосфолипаз

Фосфолипазы

Лизолецитины

Гемолизины

Активаторы перекисного окисления

Продукты перекисного окисления

Желчные кислоты

Доказано, что как избыток, так и недостаток витаминов D и E повышают проницаемость лизосомных мембран. В этом отношении многие жирорастворимые витамины можно рассматривать как поставляемые с пищей экзогенные регуляторы или своеобразные «настройщики» свойств биологических мембран. Кроме того, обнаружены некоторые соединения, способствующие стабилизации мембран. К ним относятся холестерин, кортизон и ряд синтетических аналогов глюкокортикоидных гормонов, хлорохин, хлорпромазин (аминазин), салицилаты. Эти препараты, естественно, используются в качестве лекарственных средств при отравлениях многими мембранотоксинами.

Повреждение мембранных структур клеток является одной из основных причин нарушения их жизнедеятельности при самых разнообразных болезнях. Многие токсичные вещества, ультрафиолетовое облучение и радиация, гипер- и гипоксия, гормональные нарушения и стрессы, авитаминозы и другие расстройства обмена, действие высоких и низких температур, иммунологические конфликты и прочие патогенные факторы действуют в первую очередь на мембранные структуры клеток.

Существует несколько основных *механизмов повреждения мембран*: 1) разрушение собственной фосфолипазой, активируемой ионами Ca^{2+} ; 2) перекисное окисление, активируемое ионами Fe^{2+} , ультрафиолетовым облучением и кислородом; 3) механическое повреждение, проявляющееся, например, при изменении осмотического давления в клетке, и 4) разрушающее действие антител.

Три первые болезни мембран: «кальциевая», «перекисная» и «осмотическая» относятся как к клеточным (цитоплазматическим), так и ко внутриклеточным мембранам (митохондрии, эндоплазматический ретикулум, ядерная мембрана и т.д.). Четвертая «болезнь» – иммунологическая – относится преимущественно к клеточной мембране.

При острых отравлениях наиболее распространенной причиной повреждения является перекисное окисление липидов в мембранах митохондрий, липосом и т.д., в результате чего происходит увеличение проницаемости мембран для ионов H^+ (или OH^-), K^+ , Na^+ , Ca^{2+} . Следствием этого могут быть осмотические эффекты и разрывы мембран с выходом ферментов, в частности, цитохрома C. Дальнейшее окисление липидов ведет к полному разрушению мембран и гибели клеток.

Повреждение мембран при гипоксии, сопровождающей многие заболевания хи-

мической этиологии, происходит вследствие недостатка энергии, выделяющейся при метаболизме АТФ. Механизм повреждения, вероятно, таков: гипоксия → деэнергизация и падение мембранного потенциала митохондрий → выход Ca^{2+} → активирование фосфолипазы → гидролиз фосфолипидов → увеличение ионной проницаемости → разобщение окислительного фосфорилирования.

Таким образом, повреждение мембранных структур приводит к изменению их проницаемости для ионов, что в свою очередь обусловлено изменениями поверхностного заряда на мембране и степени гидрофобности липидной фазы мембран. Причем оба этих фактора действуют одновременно, хотя их относительный вклад в итоговое изменение проницаемости мембран в разных случаях различен. Эти же факторы определяют в конечном счете неспецифическое действие на проницаемость мембран различных соединений, например стероидов, белков и многих других.

Теория неионной диффузии

Большинство органических и неорганических соединений является электролитами: либо слабыми кислотами, либо основаниями. Поэтому скорость транспорта электролитов через мембраны будет прежде всего определяться степенью ионизации молекулы в данных условиях, а затем уже степенью растворимости нейтральной молекулы в жирах. Степень ионизации органических электролитов является функцией разности отрицательного логарифма константы диссоциации pK_a и pH среды. Эта зависимость выражается уравнением Гендерсона:

для кислот:

$$pK_a - pH = \lg \frac{C_m}{C_i},$$

для оснований:

$$pK_a - pH = \lg \frac{C_i}{C_m},$$

где C_m – концентрация молекулярной формы, C_i – концентрация ионизированной формы.

В организме каждая молекула в соответствии с pH биологической среды будет существовать в виде этих двух форм, имеющих различную биологическую активность. Возможность многократной ионизации молекулы приводит к появлению разных диссоциированных форм при различных значениях pH в соответствии с pK_a этой формы.

Процессы диссоциации электролитов и законы неионной диффузии чрезвычайно важны для практической токсикологии, так как биологическое действие ионизированной и неионизированной форм одного и того же химического вещества часто бывает несравнимо. Например, доказано, что токсическое действие барбитуратов на миокард прямо пропорционально концентрации в нем неионизированной формы, а ионизированные молекулы барбитуратов вообще не вызывают токсического эффекта. В этом случае можно сказать, что накопление и токсическое действие электролитов прямо пропорционально концентрации неионизированной формы, а при значении рН, не допускающем накопления этой формы, токсическое действие барбитуратов вообще не обнаруживается.

Концентрация водородных ионов (рН) существует в виде определенного градиента между внеклеточной средой и содержимым клетки, а также протоплазмой клетки и ее органеллами. Именно этим градиентом во многом определяется накопление токсичных веществ в тканях или отдельных органеллах клетки, также влияющих на избирательность токсического действия.

Таким образом, теория неионной диффузии объясняет многие механизмы действия токсичных веществ.

Токсико-кинетические особенности пероральных отравлений

Наиболее распространенным способом поступления токсичных веществ в организм является пероральный. Ряд ядовитых жирорастворимых соединений – фенолы, некоторые соли, особенно цианиды – всасываются и поступают в кровь уже в полости рта.

На протяжении желудочно-кишечного тракта существуют значительные градиенты рН, определяющие различную скорость всасывания токсичных веществ. Кислотность желудочного сока близка к 1, вследствие чего все кислоты здесь находятся в неионизированном состоянии и легко всасываются. Напротив, неионизированные основания (например, морфин, ноксирон) поступают из крови в желудок и далее в виде ионизированной формы – в кишечник (рис. 5). Токсичные вещества в желудке могут сорбироваться и разбавляться пищевыми массами, в результате чего уменьшается их контакт со слизистой оболочкой. Кроме того, на скорость всасывания влияют интен-

сивность кровообращения в слизистой оболочке желудка, перистальтика, количество слизи и т.д.

В основном всасывание токсикантов происходит в тонкой кишке, содержимое которой имеет рН 7,5–8,0. В общей форме барьер кишечная среда/кровь представляется следующим образом: эпителий, мембрана эпителия со стороны капилляра, базальная мембрана капилляра (рис. 6).

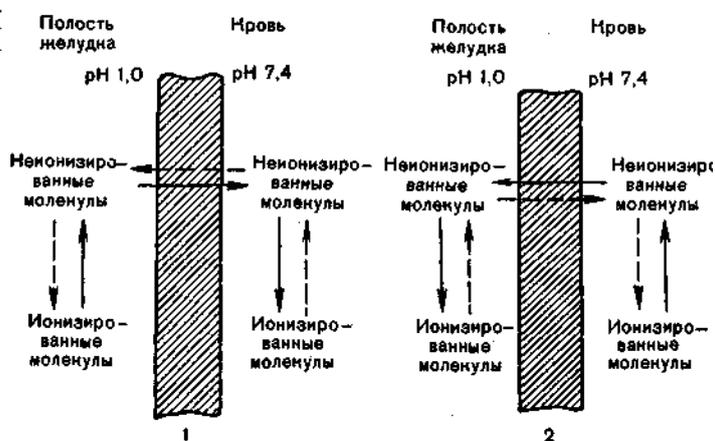


Рис. 5. Направления пассивного транспорта веществ кислого (1) и щелочного (2) характера в зависимости от рН среды на примере слизистой оболочки желудка.

Колебания рН кишечной среды, наличие ферментов, большое количество соединений, образующихся в процессе пищеварения в химусе на крупных белковых молекулах и сорбция на них – все это влияет на резорбцию ядовитых соединений и их депонирование в желудочно-кишечном тракте. Некоторые вещества, например, тяжелые металлы, непосредственно повреждают кишечный эпителий и нарушают всасывание. В кишечнике, так же как и в желудке, липодорастворимые вещества хорошо всасываются путем диффузии, а всасывание электролитов связано со степенью их ионизации. Это определяет быструю резорбцию оснований (атропин, хинин, анилин, амидопирин и т.д.). Например, при отравлении беллоидом (белласпон) фазность в развитии клинической картины отравления объясняется тем, что одни ингредиенты этого препарата (барбитураты) всасываются в желудке, а другие (холинолитики, эрготамин) – в кишечнике, т.е. последние поступают в кровь несколько позже, чем первые.

Вещества, близкие по химическому строению к природным соединениям, всасываются путем пиноцитоза, проявляющегося наиболее активно в области микроворсинок щеточной каемки тонкой кишки. Трудно всасываются прочные комплексы ток-

сичных веществ с белками, что свойственно, например, редкоземельным металлам.

Замедление регионарного кровотока и депонирование венозной крови в области кишечника при экзотоксическом шоке приводят к уравниванию локальных концентраций токсикантов в крови и в содержимом кишечника, что составляет патогенетическую основу замедления всасывания и увеличения местного токсического эффекта. При отравлении гемолитическими ядами (уксусная эссенция) это приводит к более интенсивному разрушению эритроцитов в капиллярах стенки желудка и быстрому развитию в этой зоне тромбгеморрагического синдрома (тромбоз вен подслизистого слоя желудка, множественные кровоизлияния и т.д.).

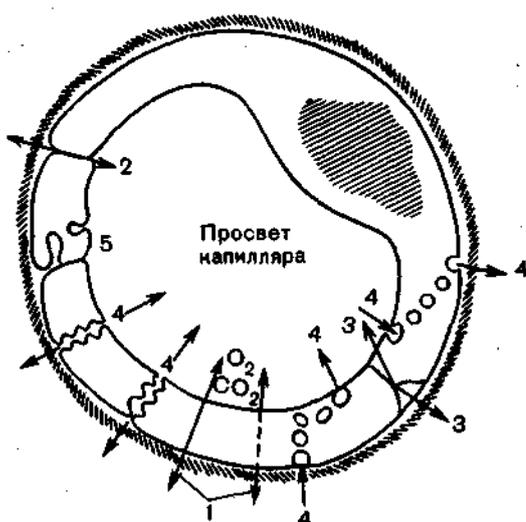


Рис. 6. Проникновение различных веществ через стенку капилляра (по А. Леви).

1 – прямой путь через эндотелиальную клетку; 2 – через межэндотелиальные промежутки; 3 – комбинированный путь с помощью диффузии или фильтрации; 4 – везикулярный путь; 5 – комбинированный путь через межэндотелиальные промежутки с помощью везикулярных процессов.

Указанные явления депонирования токсичных веществ в желудочно-кишечном тракте при пероральных отравлениях свидетельствуют о необходимости его тщательного очищения не только при раннем, но и при позднем поступлении больного.

Токсико-кинетические особенности ингаляционных отравлений

Ингаляционные отравления характеризуются наиболее быстрым поступлением яда в кровь. Это объясняется большой поверхностью всасывания легочных альвеол (100–150 м²), малой толщиной альвеолярных мембран, интенсивным током крови по легоч-

ным капиллярам и отсутствием условий для значительного депонирования ядов.

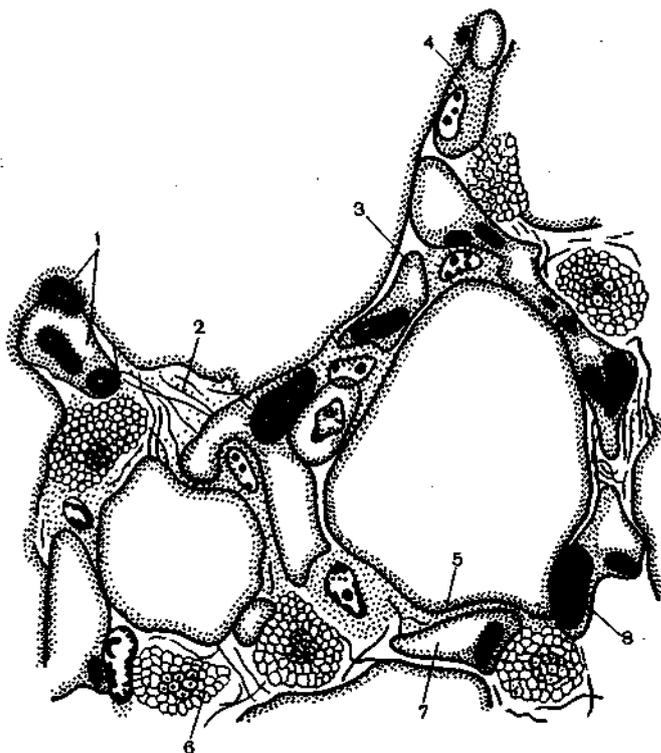


Рис. 7. Строение легочных альвеол (схема).

1 – ядро и цитоплазма клетки альвеолярного эпителия; 2 – коллагеновые волокна; 3 – эндоплазматическая базальная мембрана; 4 – альвеолярная клетка; 5 – базальная мембрана альвеолярного эпителия; 6 – цитоплазма эндотелия капилляра; 7 – ядерная клетка эндотелия капилляра; 8 – ядро эндотелиальной клетки капилляра.

Структуру барьера между воздухом и кровью можно схематически представить в следующем виде: липидная пленка, мукоидная пленка, слой альвеолярных клеток, базальная мембрана эпителия, сливающаяся с базальной мембраной капилляров (рис. 6).

Всасывание летучих соединений начинается уже в верхних дыхательных путях, но наиболее полно осуществляется в легких. Происходит оно по закону диффузии в соответствии с градиентом концентрации. Подобным образом поступают в организм многие летучие неэлектролиты: углеводороды, галогенуглеводороды, спирты, эфиры и т.д. Скорость поступления определяется их физико-химическими свойствами и в меньшей степени состоянием организма (интенсивность дыхания и кровообращения в легких).

Большое значение имеет коэффициент растворимости паров токсичного веще-

ства в воде (коэффициент Оствальда вода/воздух). Чем больше его значение, тем больше вещества из воздуха поступает в кровь и тем длительнее процесс достижения конечной равновесной концентрации между кровью и воздухом.

Многие летучие неэлектролиты не только быстро растворяются в жидкой части крови, но и связываются с белками плазмы и эритроцитами, в результате чего коэффициенты их распределения между артериальной кровью и альвеолярным воздухом несколько выше их коэффициентов растворимости в воде.

Некоторые пары и газы (HCl , HF , SO_2 , пары неорганических кислот и др.) подвергаются химическим превращениям непосредственно в дыхательных путях, поэтому их задержка в организме происходит с более постоянной скоростью. Кроме того, они обладают способностью разрушать саму альвеолярную мембрану, нарушать ее барьерную и транспортную функции, что ведет к развитию токсического отека легких.

При многих производственных операциях образуются аэрозоли (пыль, дым, туман). Они представляют собой смесь частиц в виде минеральной пыли (угольная, силикатная и др.), оксидов металлов, органических соединений и т.д.

В дыхательных путях происходит два процесса: задержка и выделение поступивших частиц. На процесс задержки влияют агрегатное состояние аэрозолей и их физико-химические свойства (размер частиц, форма, гигроскопичность, заряд и т.д.). В верхних дыхательных путях задерживается 80–90% частиц величиной до 10 мкм, в альвеолярную область поступает 70–90% частиц размером 1–2 мкм и менее. В процессе самоочищения дыхательных путей эти частицы вместе с мокротой удаляются из организма.

В случае поступления водорастворимых и токсичных аэрозолей их резорбция может происходить по всей поверхности дыхательных путей, причем заметная часть через носоглотку попадает в желудок.

Существенную роль в самоочищении альвеолярной области играют макрофаги и лимфатическая система. Тем не менее аэрозоли металлов быстро проникают в ток крови или лимфы путем диффузии или транспорта в форме коллоидов, белковых комплексов и т.д. При этом проявляется их резорбтивное действие, часто в виде так называемой литейной лихорадки.

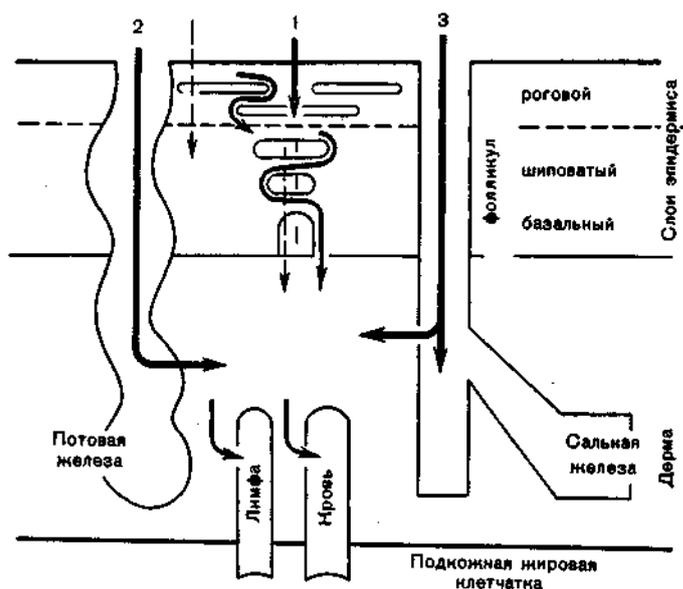


Рис. 8. Пути поступления ядовитых веществ через кожу (схема). Объяснение в тексте

Токсико-кинетические особенности перкутанных отравлений

Проникновение токсичных веществ через кожу также имеет большое значение, преимущественно в производственных условиях.

Существует по крайней мере три пути такого поступления (рис. 8):

- через эпидермис;
- волосяные фолликулы;
- выводные протоки сальных желез.

Эпидермис рассматривается как липопротеиновый барьер, через который могут диффундировать разнообразные газы и органические вещества в количествах, пропорциональных их коэффициентам распределения в системе липиды/вода. Это только первая фаза проникновения яда, второй фазой является транспорт этих соединений из дермы в кровь. Если определяющие эти процессы физико-химические свойства веществ сочетаются с их высокой токсичностью, то опасность тяжелых чрескожных отравлений значительно возрастает. На первом месте стоят ароматические нитроуглеводороды, хлорированные углеводороды, металлоорганические соединения.

Следует учитывать, что соли многих металлов, соединяясь с жирными кислотами и кожным салом, могут превращаться в жирорастворимые соединения и проникать через барьерный слой эпидермиса (особенно ртуть и таллий).

Механические повреждения кожи (ссадины, царапины, раны и т.д.), термические и химические ожоги способствуют проникновению токсичных веществ в организм.

Общее распределение токсикантов в организме

Общая пространственная схема распределения токсикантов в организме (схема 1) не раскрывает всей сложности кинетики токсичных веществ, обладающих различными физико-химическими свойствами, при их прохождении через многокомпонентные системы организма. Для количественного анализа этих процессов используются различные модели, которые позволяют рассматривать механизмы отдельных звеньев распределения чужеродных веществ в организме. Общие принципы этого распределения, составляющего первый этап естественной детоксикации представлены на рис. 9.

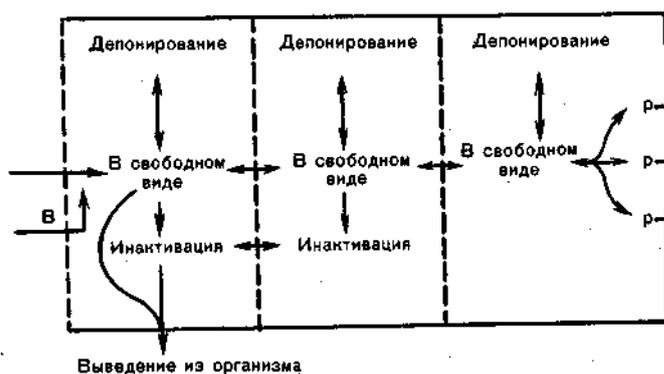


Рис. 9. Принципы поступления, распределения и выведения токсикантов в организме.

В – чужеродное вещество; р – рецептор.

Различные токсичные вещества и их метаболиты транспортируются кровью в разных формах. Для многих чужеродных соединений характерна связь с белками плазмы, преимущественно с альбуминами. Вид связи определяется сродством данного соединения к белкам и осуществляется ионными, водородными и ван-дерваальсовыми силами. Белки плазмы обладают способностью образовывать с металлами комплексы. Считается, что любые поступившие в организм металлы (за исключением щелочных) образуют соединения с белками, причем вначале с альбуминами. В дальнейшем возможно их перераспределение. Например, транспорт железа осуществляется β -глобулином, а 90–96% меди циркулирует в организме в виде комплекса с глобулинами – церулоплазмينا.

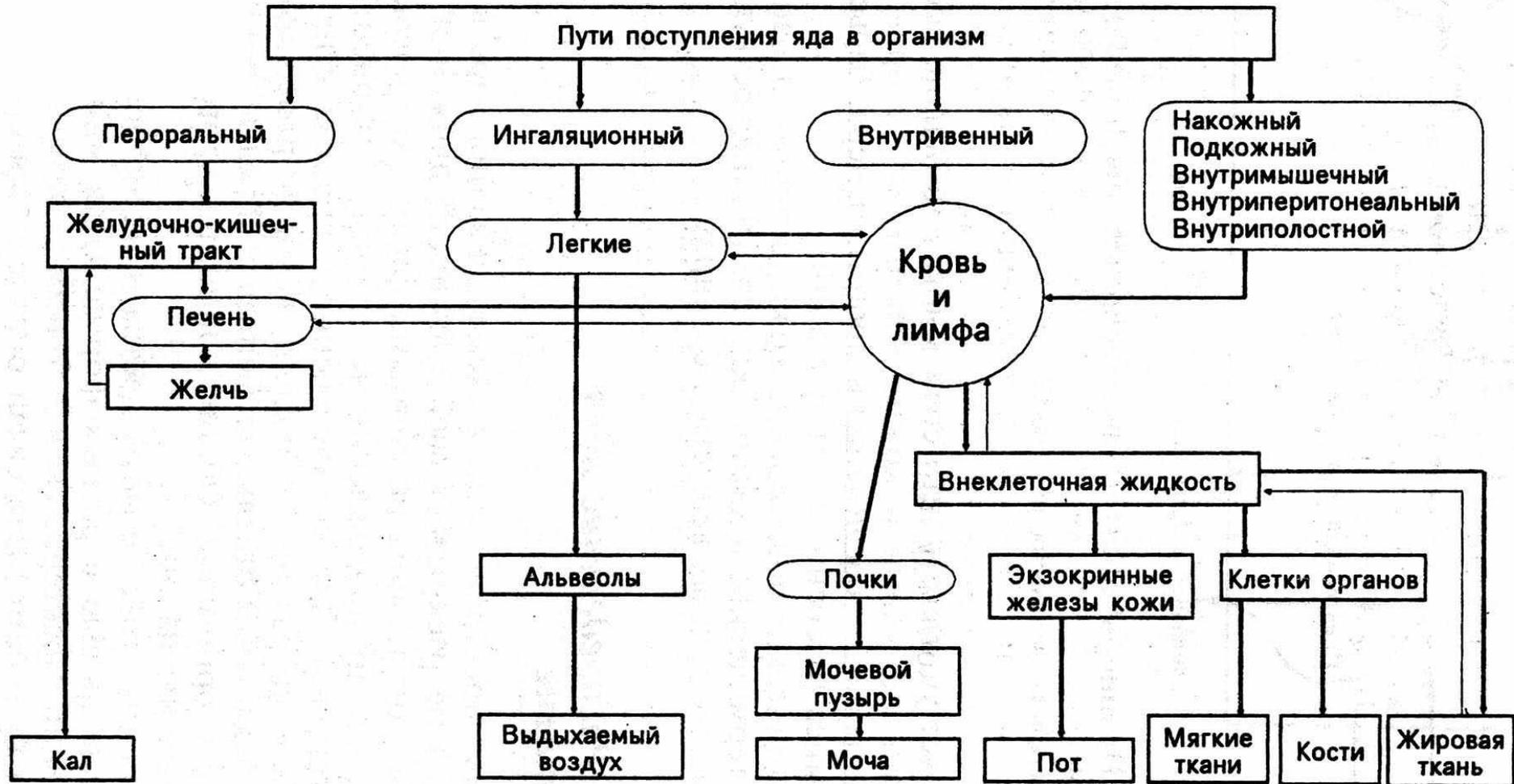


Схема 1. Пути поступления токсикантов в организм и их выведения во внешнюю среду

Для некоторых металлов и металлоидов имеет значение транспорт клетками крови, главным образом эритроцитами. Например, более 90% поступившего в организм мышьяка или свинца циркулирует в эритроцитах.

Токсичные вещества – неэлектролиты частично растворяются в жидкой части крови, а частично проникают в эритроциты, где сорбируются, по-видимому, на молекуле гемоглобина. Таким образом, белки крови, способные связываться с токсичным веществом, помимо транспортной функции, выполняют роль своеобразного защитного барьера, препятствующего до определенной степени непосредственному контакту токсичного вещества с рецептором токсичности.

Таким образом, начало токсического действия сопровождается развитием процесса естественной детоксикации.

Одним из основных токсикологических показателей является объем распределения, т.е. характеристика пространства, в котором распределяется данный токсикант. Существует главных сектора распределения ксенобиотиков: внеклеточная жидкость (примерно 14 л для человека массой тела 70 кг), внутриклеточная жидкость (28 л) и жировая ткань, объем которой значительно варьирует. Объем распределения зависит от трех основных физико-химических свойств данного вещества: водорастворимости, жирорастворимости и способности к диссоциации (ионообразованию).

Водорастворимые соединения способны распространяться во всем водном секторе: внеклеточная секторе: внеклеточная и внутриклеточная жидкость – около 42 л; жирорастворимые вещества накапливаются (депонируются) преимущественно в липидах.

Основным препятствием для распространения водорастворимых веществ в организме являются плазменные мембраны клеток. Именно процесс диффузии через этот барьер будет определять накопление вещества внутри клеточного объема, т.е. переход от распределения в 14 л воды (внеклеточная жидкость) к распределению в 42 л. Первый из этих объемов соответствует распределению маннита, который не проникает в клетки тканей, а второй – распределению мочевины, которая как неэлектролит свободно проходит через мембраны клеток, растворяясь во всем водном секторе. Объемы распределения других веществ можно сравнивать с объемом распределения маннита или мочевины.

Для анализа распределения ксенобиотиков в организме достаточно рассмотреть

двухкамерную модель. Эта максимально упрощенная модель позволяет понять, как меняются концентрации токсикантов в клеточном и внеклеточном секторах организма (рис. 10).

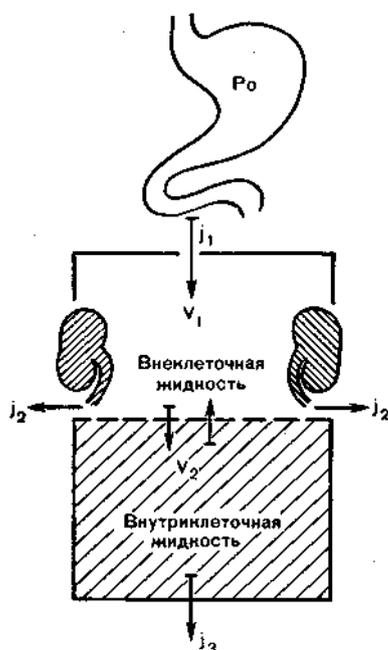


Рис. 10. Двухкамерная модель распределения токсикантов в организме.

Объяснение в тексте

Камера V_1 включает всю внеклеточную жидкость с концентрацией токсичного вещества C , что соответствует уровню препарата в плазме крови. Камера V_2 содержит внутриклеточную жидкость с концентрацией токсичного вещества kC , где k – коэффициент пропорциональности. Этот коэффициент условно определяет сродство ткани к данному веществу. В количественном отношении это сродство может варьировать в очень широких пределах. Например, концентрация акрихина в изолированных ядрах гепатоцитов после достижения равновесия во взвеси клеток в 200 раз выше, чем в других структурах.

Введение коэффициента k для определения концентрации в клеточном секторе является первым приближением процесса разведения вещества, поступающего в кровоток. Оно применимо в тех случаях, когда процессы поступления или элиминации проходят с постоянными времени, на порядок большими, чем время полной циркуляции крови. Скорость кровотока около 2 мин, а процесс всасывания из желудочно-

кишечного тракта, так же как и выведение из организма, длится десятки и сотни минут. Поэтому принято считать, что в каждый момент имеется равновесное распределение вещества в организме. Это приближение достаточно для клинических целей. Такой процесс можно назвать квазиравновесным. Нарушение этого условия равновесия приводит к усложнению модели и проявляется в атипичных формах течения интоксикации. Процесс неравномерного распределения токсичных веществ в организме, связанный с их накоплением в отдельных структурах, делает понятие объема распределения (V) в кинетической модели условным. Поэтому под этим термином часто понимают не истинный объем соответствующего отдела организма, а некий коэффициент пропорциональности, связывающий общую дозу вещества (P_0), введенного в организм, и его концентрацию (C), определяемую в плазме.

$$V(\text{мл}) = \frac{P_0(\text{мг})}{C(\text{мг} / \text{мл})}$$

Наиболее точно объем распределения можно вычислить при разовом внутривенном введении вещества, так как в этом случае известно количество вещества, поступившего в кровь. Если вещество вводится *per os*, то процесс всасывания длится настолько долго, что необходимо учитывать как элиминацию препарата с мочой, так и его метаболическое превращение.

Учет этих факторов делает определение объема распределения достаточно сложным. Если расчетный объем распределения превышает количество внеклеточной жидкости, то следует думать о частичном проникновении вещества в клетки. В случае, если объем распределения будет больше, чем количество всей жидкости организма, то это означает, что коэффициент связывания вещества тканями (K) больше единицы и происходит его внутриклеточное накопление.

На практике приходится решать обратную задачу: по концентрации токсичного вещества в плазме определять общую его дозу, циркулирующую в организме. Для этого необходимо знать объем распределения этого токсиканта. Отравление веществом, распространяющимся только во внеклеточной жидкости (т.е. в 14 л), дает возможность быстрее очистить этот сектор организма от токсиканта, чем в случае отравления веществом с объемом распределения 42 л. Только знание объема распределения позволяет сопоставить скорость выведения токсиканта из организма со скоростью снижения его плазменной концентрации и решить вопрос, поступают ли новые пор-

ции токсиканта в организм из желудочно-кишечного тракта. Объем распределения условен, поэтому при расчетах можно опустить коэффициент K связи токсиканта с тканевыми структурами, так как для большинства веществ он в настоящее время неизвестен. В этом случае распределение токсиканта анализируется, исходя из условий самой простой – однокамерной модели.

Объем V_2 может подразумевать не только внутриклеточную жидкость. Вещества, легко растворяющиеся в липидах и имеющие высокий коэффициент распределения в системе масло/ вода, накапливаются в жировой клетчатке. Поэтому в зависимости от конституциональных особенностей больного необходимо либо считать, что сектор V_2 содержит забрюшинную клетчатку, либо рассматривать эти ткани как отдельный сектор. Такой подход вполне оправдан, так как среди больных встречаются лица, имеющие избыточную массу тела (30% и более).

Таким образом, судьба вещества, поступающего в организм из желудочно-кишечного тракта и распределяющегося в двухкамерной системе, может быть представлена в виде направленных потоков:

$$J_1 \downarrow \\ J_2 \leftarrow C \rightleftharpoons kC \rightarrow J_3,$$

где J_1 – поток вещества, всасывающегося из желудка; J_2 – поток экскреции; J_3 – условный поток утилизации препарата в тканях (метаболическое превращение); C – концентрация вещества в плазме; k – коэффициент связи вещества с белками сектора V_2 . Кроме этих, следует учитывать и другие факторы, влияющие на судьбу данного вещества, например физиологическое состояние организма, его пол, биоритмы и т.д. Эти факторы рассматриваются в специальном разделе (2.3).

Величина объема распределения (L/kg), которая приводится в справочных руководствах, учитывается при назначении методов искусственной детоксикации (гемодиализ, гемосорбция). Чем она выше (<1,0), тем они менее эффективны, так как токсичное вещество распределено преимущественно внутриклеточно в тканях организма.

2.2. Естественная детоксикация (основные понятия)

Биотрансформация токсикантов в организме

Очищение организма от токсикантов включает различные виды естественной детоксикации, которые суммарно определяют тотальный клиренс. Он состоит из трех основных частей распределения (см. выше): метаболического превращения, почечной и внепочечной экскреции очищения.

Метаболические превращения (биотрансформация) занимают особое место в детоксикации чужеродных токсикантов, поскольку они являются как бы подготовительным этапом для их удаления из организма. Биотрансформация в основном происходит в два этапа: первый этап – реакции гидроксилирования (окисление, восстановление, гидролиз), протекающие с затратой необходимой для этого энергии; второй этап – реакции конъюгации (соединение с белками, аминокислотами, глюкуроновой и серной кислотами), не требующие использования основных энергетических ресурсов клетки. Смысл всех этих реакций заключается в образовании нетоксичных, хорошо растворимых в воде соединений, которые гораздо легче, чем исходное вещество, могут вовлекаться в другие метаболические превращения и выводиться из организма экскреторными органами.

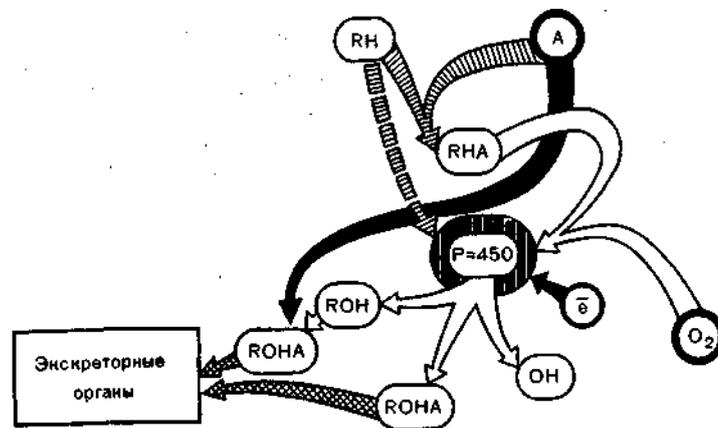


Рис. 11. Механизм окисления гидрофобных веществ на цитохроме P-450
RH – гидрофобное вещество; A – альбумин; ROH – окисленное гидрофобное
вещество.

Многие реакции метаболизма катализируются ферментными системами, осуществляющими ряд превращений нормального обмена веществ. Однако основное значение в метаболизме чужеродных веществ придается эндоплазматическому рети-

кулуму клеток печени, характерной особенностью которого является высокая ферментативная активность. Главная ферментативная реакция детоксикации в печени – окисление ксенобиотиков на цитохроме Р-450. Простейший детоксицирующий цикл заключается в следующем (рис. 11). Попавшие в организм экзогенные чужеродные вещества (RH) соединяются с альбумином (А) и в виде комплекса (RHA) транспортируются в печень. Часть чужеродных веществ может попадать в печень и в свободном виде. Здесь на цитохроме Р-450 в мембранах эндоплазматической сети гепатоцита происходит окисление ксенобиотика, который уже в виде нового комплекса (РОНА) или в свободном виде (РОН) удаляется через экскреторные органы. Цитохром Р-450 – это сложный белок, состоящий из двух частей; апофермента – собственно белковой части и простетической группы – гема (рис. 12). Апофермент выполняет регуляторную функцию и может связывать сотни самых различных соединений. Гем обладает способностью переводить молекулярный кислород из неактивной формы в активную и использовать его в реакциях окисления, которых насчитывается несколько десятков. Гем «работает» в составе окислительно-восстановительной цепи, поставляющей ему необходимые для активации кислорода электроны. В качестве поставщика последних выступает метаболит гликогена – восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФН₂).

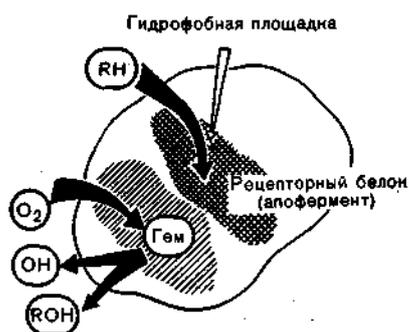


Рис. 12. Схематическое изображение цитохрома Р-450 (по А.И. Арчакову, 1975). Объяснение в тексте.

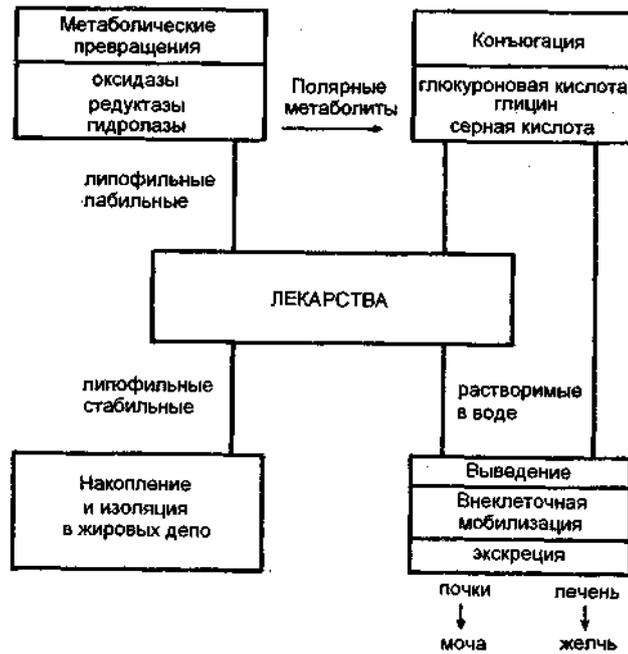


Рис. 13. Биотрансформация лекарств. Объяснение в тексте

В микросомальной фракции гепатоцитов содержатся ферменты, не только окисляющие, но и восстанавливающие некоторые чужеродные органические соединения. С участием фермента цитохром-с-редуктазы (или цитохром-b-редуктазы) подвергаются восстановлению ароматические нитро- и азосоединения, алифатические галогенсодержащие соединения.

Существуют многие ферментные системы немикросомального происхождения, содержащиеся в растворимой фракции гомогенатов печени, почек и легких, которые также катализируют реакции окисления, восстановления и гидролиза некоторых токсичных веществ, например спиртов, альдегидов и кетонов (алкогольдегидрогеназа).

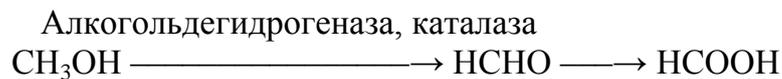
После этих превращений метаболиты могут включаться в дальнейшие реакции, а также выделяться в неизменном виде либо в виде конъюгатов. Конъюгация – биосинтез, при котором чужеродное соединение или его метаболит соединяется с глюкуроновой кислотой, сульфатом, ацетилом, метилом, глицином. Присоединение осуществляется к функциональной группе токсичного вещества. В результате этого молекула становится более полярной, менее липидорастворимой и поэтому легко выводится из организма. Сульфаниламиды, мепробамат, анилин, антабус, салициловая кислота, соединяясь с глюкуроновой кислотой, подвергаются детоксикации. Общая схема биотрансформации лекарств представлена на рис. 13.

Кроме того, в результате биотрансформации могут образовываться «реактивные метаболиты» основного вещества, утратившие свой непосредственный фармакологический эффект, но связанные с компонентами клеточных мембран, ферментами, основаниями нуклеиновых кислот и пр. При повторном введении исходного вещества они накапливаются и вызывают повреждение печени и других органов. К таким веществам относятся ипразид, парацетамол, карбамазепин, фенобарбитал, димедрол и пр.

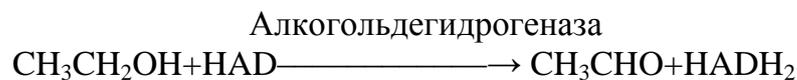
Понятие о летальном синтезе

Особенно важным для клинической токсикологии является изучение метаболических процессов, в результате которых нетоксичное или малотоксичное вещество превращается в соединение более токсичное, чем исходное. Это может осуществиться как в процессе разложения вещества, так и в процессе синтеза. Такое явление называется летальным синтезом.

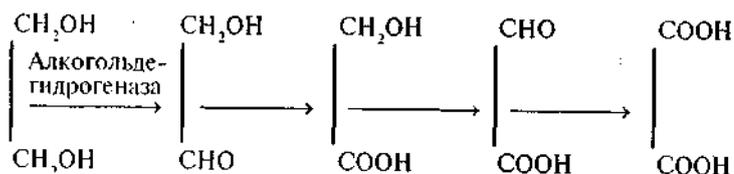
Яркий пример такого рода превращения – метаболизм метилового спирта, токсичность которого полностью определяется продуктами его окисления – формальдегидом и муравьиной кислотой:



Метаболизм этилового спирта начинается с образования ацетальдегида, который по крайней мере на порядок токсичнее исходного продукта:



Тяжесть отравления этиленгликолем прямо пропорциональна степени окисления его до щавелевой кислоты:



Еще один пример летального синтеза связан с метаболизмом известного инсектицида паратиона (тиофоса). Паратион не обладает антихолинэстеразной активностью *in vitro*, но после введения в организм в его молекуле происходит замещение

атома серы на атом кислорода, в результате чего образуется параоксон – мощный ингибитор холинэстеразы.



Теория свободных радикалов и перекисление липидов

Одним из путей метаболизма токсичных веществ в организме является образование свободных радикалов.

Четыреххлористый углерод – один из самых сильных гепатотропных ядов. В малых дозах (1 мкл на 100 г массы тела) он вызывает некроз и жировую дистрофию гепатоцитов. Искать объяснение такой высокой токсичности в обычном метаболизме, при котором образуются хлороформ и трихлорэтанол, невозможно, так как эти метаболиты не обладают и частью токсичности исходного продукта. К тому же подвергается метаболизму всего лишь 20% введенной дозы.

Высказано предположение, что распад тетрахлорэтилена идет с образованием свободного радикала:



Образующийся свободный радикал взаимодействует с субклеточными структурами двумя путями. Во-первых, он непосредственно повреждает ферментные системы. Подобный механизм может действовать в отношении цитохрома P-450. Во-вторых, свободный радикал $\text{CCl}_3^{\cdot+}$ характеризуется так называемым прооксидантным действием, т.е. является фактором, включающим цепную реакцию перекисления липидов. Первичным объектом такого прооксидантного действия радикала $\text{CCl}_3^{\cdot+}$ являются ненасыщенные жирные кислоты внутриклеточных мембран (олеиновая, линолевая, линоленовая, арахидоновая), которые в свою очередь образуют свободный ради-

кал как результат акта одноэлектронного окисления (отрыв атома водорода от реагирующей цепи). Образуются радикалы (RO_2^+) и гидроперекиси (ROOH) жирных кислот, что приводит к структурной и функциональной перестройке мембран. В результате увеличивается проницаемость мембран для ионов H^+ , K^+ , Na^+ , Ca^{2+} с последующим пространственным разобщением окислительных цепей. Наконец, разрывается мембрана с выходом внутриклеточных протеолитических ферментов и гепатоцит погибает. Процесс этот носит специфический характер только в самом начале – на стадии образования радикала CCl_3^+ , который запускает всю цепь. Весь механизм перекисидации липидов как цепной реакции, однажды индуцированной, является неспецифическим. Как было указано выше, это обычный стандартный путь повреждения внутриклеточных мембран, которым завершается любая патология, ведущая к истощению антиоксидантных систем организма.

Таким образом, процессы превращения чужеродных соединений в организме нельзя всегда считать детоксикацией. Во многих случаях организм сам синтезирует токсикант, и только блокада подобного «летального» метаболического превращения может предотвратить «токсическую травму».

К сожалению, сведения о метаболизме громадного количества соединений недостаточны. Пути метаболизма лекарственных и токсичных веществ приходится изучать в основном на животных. Сложная природа количественных и видовых различий в метаболизме чрезвычайно затрудняет интерпретацию экспериментальных результатов, а возможность их использования для оценки метаболизма у человека очень ограничена. Поэтому только клиническая токсикология позволяет найти новые подходы к решению этой сложной проблемы.

Выведение токсикантов из организма

Пути и способы естественного выведения чужеродных соединений из организма различны. По их практическому значению они располагаются следующим образом: почки – кишечник – легкие – кожа. Если включено несколько путей экскреции (почечные и внепочечные), то тотальный клиренс (L) составляет их сумма, т.е. $L=l_1+l_2+l_3\dots$

Выделение токсичных веществ через почки происходит с помощью двух основных механизмов – пассивной фильтрации и активного транспорта.

В результате пассивной фильтрации в почечных клубочках образуется ультрафильтрат, который содержит многие токсичные вещества, в том числе неэлектролиты, в той же концентрации, что и в плазме. Весь нефрон можно рассматривать как длинную полупроницаемую трубку, через стенки которой происходит диффузный обмен между протекающей кровью и формирующейся мочой. При прохождении фильтрата по нефрону токсичные вещества диффундируют через стенку нефрона обратно в кровь (так как в фильтрате концентрация токсичных веществ в 3–4 раза выше, чем в плазме) по градиенту концентрации. Количество токсичного вещества, выделяемое из организма с мочой, зависит от интенсивности его реабсорбции в дистальном отделе нефрона. Если проницаемость стенки нефрона для данного вещества высокая, то на выходе его концентрации в моче и в крови выравниваются. Это означает, что скорость выведения прямо пропорциональна и скорости мочеобразования, а клиренс равен произведению концентрации свободной формы токсиканта в плазме на скорость диуреза:

$$I = kV_m.$$

Это минимальное значение почечного клиренса.

Если стенка почечного канальца полностью непроницаема для токсиканта, то клиренс максимален, не зависит от скорости диуреза и равен произведению объема фильтрации на концентрацию свободной формы токсичного вещества в плазме:

$$I = kV_\phi.$$

Реальный клиренс ближе к минимальным значениям, чем к максимальным. Проницаемость стенки почечного канальца для водорастворимых электролитов определяется механизмами «неионной диффузии», т.е. пропорциональна, во-первых, концентрации недиссоциированной формы, а во-вторых, степени растворимости вещества в липидах. Эти два обстоятельства позволяют не только прогнозировать эффективность почечной экскреции, но и управлять, хотя и ограниченно, процессом реабсорбции. В почечных канальцах неэлектролиты, хорошо растворимые в жирах, путем пассивной диффузии могут проникать в двух направлениях: из канальцев в кровь и из крови в канальцы. Определяющим фактором почечного клиренса является концентрационный индекс (К):

$$K = \frac{C_{\text{моча}}}{C_{\text{плазма}}},$$

где C – концентрация токсиканта. Значение $K < 1$ свидетельствует о преимущественной диффузии веществ из плазмы в мочу, а при значении $K > 1$ – наоборот. Например, значение K для метановых углеводов составляет около 0,1; хлорированных углеводов – от 0,1 до 1,0; кетонов – от 1 до 1,3; этилового алкоголя – 1,3.

Направление пассивной канальцевой диффузии ионизированных органических электролитов зависит от рН мочи: если канальцевая моча более щелочная, чем плазма, в мочу легко проникают слабые органические кислоты; если реакция мочи более кислая, в нее проходят слабые органические основания.

Кроме того, в почечных канальцах осуществляется активный транспорт сильных органических кислот и оснований эндогенного происхождения (например, мочевой кислоты, холина, гистамина и т.д.), а также чужеродных соединений сходной с ними структуры с участием тех же переносчиков (например, ксенобиотиков, содержащих аминогруппу – диметилгидрозан, бензидин и др.). Образующиеся в процессе метаболизма многих ядовитых веществ конъюгаты с глюкуроновой, серной и другими кислотами также концентрируются в моче благодаря активному канальцевому транспорту и имеют высокий почечный клиренс.

Металлы выделяются преимущественно почками не только в свободном состоянии, если они циркулируют в виде ионов, но и в связанном, в виде органических комплексов (например, этилендиаминтетрауксусная кислота – ЭДТА), которые подвергаются клубочковой ультрафильтрации, а затем через канальцы проходят путем активного транспорта. Выделение токсичных веществ начинается уже в полости рта, где в слюне обнаруживаются многие электролиты, тяжелые металлы и т.д. Однако заглатывание слюны обычно способствует возвращению этих веществ в желудок.

Через кишечник выводятся многие органические токсиканты и образующиеся в печени их метаболиты, которые с желчью поступают в него, часть их выделяется из организма с калом, а часть повторно всасывается в кровь и выделяется с мочой. Возможен еще более сложный путь, обнаруженный, например, у морфина, ноксирона и др., когда из кишечника чужеродное вещество попадает в кровь и снова возвращается в печень (кишечно-печеночная циркуляция яда).

Большинство металлов, задерживающихся в печени, может связываться с желчными кислотами (марганец) и с желчью выделяться через кишечник. При этом большую роль играет форма, в которой данный металл депонируется в тканях. Например,

металлы в коллоидном состоянии длительно остаются в печени и выделяются преимущественно с калом.

Таким образом, через кишечник с калом удаляются следующие токсиканты: 1) не всосавшиеся в кровь при их пероральном поступлении; 2) выделенные из печени с желчью; 3) поступившие в кишечник через его стенки. В последнем случае основным способом транспорта токсикантов служит их пассивная диффузия по градиенту концентрации.

Большинство токсикантов – летучих неэлектролитов выделяется из организма в основном в неизменном виде с выдыхаемым воздухом. Начальная скорость выделения газов и паров через легкие определяется их физико-химическими свойствами: чем меньше коэффициент растворимости в воде, тем быстрее происходит их выделение, особенно той части, которая находится в циркулирующей крови. Выделение их фракции, депонированной в жировой ткани, задерживается и происходит гораздо медленнее, тем более что это количество может быть очень значительным, так как жировая ткань может составить более 20% общей массы тела человека. Например, около 50% поступившего ингаляционным путем хлороформа выделяется в течение первых 8–12 ч, а остальная часть – во второй фазе выделения, которая длится несколько суток.

Многие неэлектролиты, подвергаясь медленной биотрансформации в организме, выделяются в виде основных продуктов распада: воды и углекислого газа, которые выходят с выдыхаемым воздухом. Последний образуется при метаболизме многих органических соединений, в том числе бензола, стирола, четыреххлористого углерода, метилового спирта, этиленгликоля, ацетона и т.д.

Через кожу, в частности, с потом, выходят из организма многие токсичные вещества – неэлектролиты, а именно этиловый спирт, ацетон, фенолы, хлорированные углеводороды и т.д. Однако за редким исключением (например, концентрация сероуглерода в поте в несколько раз выше, чем в моче), общее количество удаляемого таким образом токсичного вещества невелико и не играет существенной роли в его тотальном клиренсе.

Иммунные механизмы «химического гомеостаза»

Сохранение химического гомеостаза как основного процесса естественной де-

токсикации обеспечивается многими механизмами с участием различных органов и систем организма.

Указанные выше системы детоксикации и элиминации образовались в процессе эволюции как межсистемная кооперация, основанная на взаимодействии между макрофагально-лимфоцитарной системой иммунитета, макросомальными ферментами печени и секреторно-транспортной системой почек. Каждая из этих систем обладает возможностью распознавания, метаболизма и выведения из организма ксенобиотиков или избытка эндогенных веществ, как при «классическом» иммунитете (ср. лат. *immunitas* – избавление).

Распределение обязанностей между этими системами заключается в том, что макрофагально-лимфоцитарная система иммунитета ответственна за обезвреживание главным образом макромолекул, а печеночно-почечная система занята биотрансформацией и выведением средне- и низкомолекулярных токсикантов. Было предложено рассматривать указанную систему защиты как «химический иммунитет».

Единство функции этой системы подтверждается сходными реакциями на ингибирующие и стимулирующие вещества. Агенты, угнетающие иммунные ответы, снижают также активность монооксигеназной системы печени (цитохром Р-450) и канальцевую секрецию ксенобиотиков. Такими агентами являются гидрокортизон, циклофосфан, левомецетин, а также рентгеновское облучение.

Вещества с иммуностимулирующим действием индуцируют активность цитохрома Р-450 и увеличивают канальцевую секрецию (ретаболил, тестостерон, оротат калия, левамизол и др.). Подобным эффектом обладает ультрафиолетовое облучение крови.

Таким образом, иммунная система как бы объединяет управление всеми процессами метаболизма и детоксикации химических веществ, что позволяет в настоящее время определить новое направление в развитии научных исследований в области иммунотоксикологии.

Факторы, определяющие развитие отравлений

Для проявления токсического действия необходимо, чтобы токсикант достиг «рецепторов токсичности» в достаточно большой дозе и в течение короткого времени.

Характер взаимодействия токсичного вещества с организмом зависит от многих факторов, относящихся как к самому токсиканту в конкретно сложившейся «токсической ситуации», так и к пострадавшему организму. Последние можно разделить на две основные группы: а) внутренние, присущие пострадавшему, и б) внешние, влияющие на формирование ответной реакции на химическую травму.

Общая классификация факторов, определяющих развитие отравлений

I. Основные факторы, относящиеся к токсикантам:

- физико-химические свойства;
- токсическая доза и концентрация в биосредах;
- характер связи с рецепторами токсичности;
- особенности распределения в биосредах;
- степень химической чистоты и наличие примесей;
- устойчивость и характер изменений при хранении.

II. Дополнительные факторы, относящиеся к конкретной «токсической ситуации»:

- способ, вид и скорость поступления в организм;
- возможность кумуляции и привыкание к ядам;
- совместное действие с другими токсичными и лекарственными веществами.

III. Основные факторы, характеризующие пострадавшего:

- видовая чувствительность;
- масса тела, питание и характер физической нагрузки; пол;
- стресс реакция;
- возрастные особенности;
- индивидуальная вариабельность и наследственность;
- влияние биоритмов и т.д.;
- возможность развития аллергии и токсикомании.

IV. Дополнительные факторы, влияющие на пострадавшего:

- температура и влажность окружающего воздуха;
- барометрическое давление;
- шум и вибрация; лучистая энергия и т.д.

Основными факторами следует считать определенные свойства токсикантов и особенности пострадавшего организма, а дополнительными – прочие факторы окружающей среды и конкретно сложившейся «токсической ситуации». Решающего влияния на характер и выраженность отравлений эти факторы не оказывают, указанное разделение их на основные (внутренние) и дополнительные (внешние) является чисто условным, но необходимым. Влияние дополнительных факторов редко может существенно изменить физико-химические свойства токсикантов и их токсичность, но, безусловно, сказывается на клинической картине отравления, его тяжести и последствиях.

Токсиколог любой специальности всегда должен иметь в виду эти факторы независимо от того, какую он преследует цель: гигиеническую, когда вскрываются причины и обстоятельства отравления; судебно-медицинскую, при которой оцениваются его вид и степень, или же клиническую, связанную с необходимостью неотложного лечения и реабилитации пострадавшего.

Основные факторы, определяющие токсичность химических веществ

Изучение связей между химическим составом веществ, их строением, физико-химическими свойствами и общебиологическим, в частности токсическим действием, насчитывают сотни лет. Это одна из основных задач общей токсикологии как науки, имеющей гигиенический (профилактический) характер.

Из клинической практики известно немало примеров сходного токсического действия веществ различной химической структуры, например местное прижигающее действие крепких кислот и щелочей. Вместе с тем близкие по химическому строению вещества могут действовать по-разному, например нетоксичный сульфат бария применяется в рентгенологии, а любая соль бария, растворимая в воде, обладает высокой токсичностью. Это объясняется тем, что химическая структура чужеродных веществ более разнообразна, чем типологические реакции организма. Обнаружены некоторые типичные виды зависимости токсического действия органических соединений от их состава, химической структуры и физико-химических свойств. В соответствии с правилом «разветвленных цепей» химические соединения с нормальной углеродной цепью дают более выраженный токсический эффект по сравнению со своими разветвленными изомерами. Так, пропиловый или бутиловый спирт – более сильный нарко-

тик, чем соответствующие им изопропиловый и изобутиловый спирты.

Замыкание цепи углеродных атомов ведет к увеличению токсического действия углеводородов при их ингаляционном поступлении в организм. Например, пары циклопропана, циклопентана, циклогексана действуют сильнее, чем пары соответствующих метановых углеводородов пропана, пентана, гексана.

Введение в молекулы гидроксильной группы обуславливает увеличение растворимости токсиканта, ослабляет его токсическое действие: так, спирты менее токсичны, чем соответствующие углеводороды. Следует учитывать, что при любом сопоставлении токсичности имеются в виду единый способ введения и одинаковая концентрация сравниваемых препаратов в какой-либо одной среде.

Согласно правилу Ричардсона наркотическое действие неэлектролитов возрастает в гомологическом ряду с увеличением числа атомов углерода, т.е. возрастанием молекулярной массы. Однако это правило имеет ряд исключений. Первые представители гомологических рядов – производные метана – оказывают более сильное общее токсическое и специфическое действие, чем последующие: муравьиная кислота, формальдегид, метанол значительно токсичнее, чем уксусная кислота, ацетальдегид и этанол. Дальнейшее нарастание наркотического эффекта идет только до определенного ряда, а затем уменьшается, что связано с резким изменением растворимости.

С учетом этих исключений, правило нарастания токсичности в гомологических рядах используется токсикологами для предсказания токсичности новых веществ с помощью метода интерполяции, т.е. определения токсичности гомолога, расположенного между гомологами с известной токсичностью, и экстраполяции. Кроме того, для расчетов показателей токсичности широко используется корреляционный анализ, который дает возможность получить ориентировочные значения токсического действия. Например, теоретической основой системы Н.В.Лазарева (1959) является взаимосвязанность биологического действия с основным физико-химическим свойством органического вещества – его липофильностью.

Токсичность неорганических соединений чаще всего определяется токсичностью образующихся ионов и их электронной стабильностью, т.е., чем более химически активен данный элемент, тем он более токсичен. Детальное изложение сложной проблемы корреляции между токсичностью и физико-химическими свойствами веществ имеется в специальных монографиях по количественной токсикологии.

Определенное влияние на токсическое действие веществ оказывают степень их химической чистоты и содержание примесей. Например, в промышленном образце фосфорорганического инсектицида карбофоса обычно содержится до 5% различных кислородных аналогов и других примесей, значительно превышающих общую токсичность этого препарата. Кроме того, при длительном хранении токсичность многих препаратов или повышается (например, фосфорорганические инсектициды), или уменьшается (например, крепкие кислоты и щелочи), что необходимо учитывать в клинической практике.

Понятие и кумуляции и привыкании к ядам

Среди дополнительных факторов, условно относящихся к конкретной «токсической ситуации», в которой возникает отравление, наибольшее внимание привлекает возможность кумуляции токсиканта в организме пострадавшего, а также привыкания к нему.

Термин «кумуляция», заимствованный из фармакологии, обозначает «накопление», причем накопление массы токсиканта в организме называют «материальной кумуляцией», а накопление вызванных токсикантом патологических изменений – «функциональной кумуляцией». Хроническое отравление как следствие систематически повторяющегося воздействия вредного вещества при явлениях функциональной кумуляции нередко сопровождается материальной кумуляцией. Приспособление живого организма путем адекватного изменения процессов жизнедеятельности называется адаптацией. Для обозначения адаптации организма к периодическому воздействию вредных веществ часто применяется термин «привыкание». При этом имеют в виду понижение чувствительности к химическому веществу, происходящее под влиянием его длительного действия, что может проявляться ослаблением или полным исчезновением симптомов отравления.

Установлено, что в определенной мере и на определенный срок при соответствующих условиях привыкание возникает к любому вредному веществу, хотя все еще остается неясным вопрос о токсикантах тератогенного, мутагенного и канцерогенного действия.

К факторам, определяющим привыкание, относится концентрация токсичного вещества, которая должна быть достаточной для развития приспособительной, но не

чрезмерной реакции организма. В реакции организма на хроническое воздействие химического вещества можно выделить 3 фазы: первичную реакцию, развитие привыкания и срыв привыкания с выраженной симптоматикой отравления.

В начальной фазе развивающиеся симптомы непостоянны, обычно легко компенсируются, не отличаются специфичностью. Обращают на себя внимание повышенная возбудимость нервной системы, неустойчивость нейрорегуляторных механизмов и часто активация функций щитовидной железы.

Во второй фазе состояние организма внешне наиболее благополучное, но оно периодически прерывается симптомами отравления, что связано с ослаблением компенсаторно-защитных механизмов вследствие перенапряжения или действия дополнительных факторов (сопутствующее заболевание и др.). С течением времени обострения повторяются чаще, становятся длительнее и завершаются переходом в третью фазу – фазу выраженной симптоматики хронического отравления.

При оценке влияния привыкания на токсичность вещества следует учитывать развитие повышенной резистентности к одним лекарствам после повторного воздействия других. Этот эффект наблюдается при приеме лекарственных средств, получивших название «адаптогенов» (витамины, элеутерококк, женьшень), способных уменьшать реакцию на стрессорные воздействия. Более того, сами стрессорные воздействия в определенной мере могут увеличивать устойчивость организма ко многим факторам окружающей среды, в том числе химическим.

В токсикологии повышенная резистентность часто развивается при повторных и хронических воздействиях химических факторов, по интенсивности не являющихся стрессорными. По предложению Н.В.Лазарева (1959) это состояние названо неспецифической повышенной сопротивляемостью (СНПС). Характерными отличиями СНПС от общего адаптационного синдрома (по Н.Selye) являются его большая длительность (до нескольких лет) и отсутствие повышения активности гипофизарно-адреналовой системы.

Для объяснения механизма привыкания к химическим влияниям окружающей среды предложены 3 основные теории (Л.А.Тиунов, 1987). Согласно первой метаболической теории, длительно воздействующие на организм вещества, становятся постоянными участниками тканевого обмена и тем самым теряют чужеродные признаки. Соответственно утрачивается защитная реакция на них. По второй теории, фер-

ментативной, в организме могут синтезироваться специальные, так называемые индуцированные ферменты, способные быстро расщеплять различные ксенобиотики. Известно о выработке особого фермента табуназы при длительном введении в организм малых доз табуна.

Третья теория, иммунологическая, основана на экспериментально установленной способности организма вырабатывать антитела к различным чужеродным веществам, даже небелковой природы, которые связываются ими. Периоды адаптации и сенсбилизации, наблюдаемые при длительном воздействии токсичного вещества, объясняются изменениями содержания антител в кровяном русле.

Совместное действие токсичных веществ

При совместном воздействии нескольких вредных для организма веществ возможно независимое действие токсичных веществ и синергическое действие, усиливающее общий токсический эффект. Например, концентрация в крови препаратов психотропного действия (барбитураты, морфин, мепробамат, имипрамин), приводящие к смерти, при их сочетании с алкоголем снижается более чем в 2 раза. Антагонистическое действие уменьшает или ликвидирует ожидаемый токсический эффект. Примером могут быть антидотные взаимодействия между эзеринем и атропином. Совместное действие, приводящее к извращению токсического эффекта токсикантов, наблюдается при совместном приеме амитриптилина и тирамина, содержащегося в сухом вине и пиве.

Для количественной оценки токсического эффекта нескольких токсикантов в экспериментальной токсикологии употребляется термин «аддитивность». Если комбинационный эффект равен сумме эффектов отдельных веществ, то его следует считать аддитивным. Если действие смеси веществ слабее, то оно считается «менее чем аддитивным», а если сильнее – «более чем аддитивным». Последнее понятие интересует токсикологов при обосновании ПДК вредных веществ.

Изменение токсичности смеси различных препаратов объясняется изменением условий адсорбции и взаимодействием с рецепторами (атропин + эзерин), изменением биотрансформации, в частности, барбитураты увеличивают скорость ферментного расщепления антикоагулянтов дикумаринового ряда; изменением путей и способов экскреции, например, токсичность солей лития повышается при гипонатриемии, вы-

званной приемом диуретиков.

Таким образом, изменения токсичности смеси различных препаратов следует всегда учитывать при сочетанных отравлениях для правильной оценки их токсических концентраций в крови и принятых доз.

Особенности организма, влияющие на проявления токсичности

Токсический эффект, как уже указывалось, есть результат взаимодействия двух основных факторов – организма и токсичного вещества. Биологические особенности организма нередко играют ведущую роль.

Давно известна различная видовая чувствительность к токсикантам, что имеет значение при изучении токсичности в опытах на животных. Перенесение полученных данных на человека возможно только тогда, когда есть достоверные сведения о качественных и количественных особенностях чувствительности различных видов животных к исследуемым токсикантам, а также об индивидуальных особенностях восприимчивости человека к токсикантам.

Имеют значение также сложность и дифференцированность ЦНС, развитие и тренированность нервных регуляторных механизмов физиологических функций, размеры и масса тела, возраст и др. Установлено, что для многих токсичных веществ связь токсичности с массой тела является линейной (так называемое определяющее правило массы тела). Снижение массы тела обычно вызывает повышение токсичности большинства вредных веществ. Заметна и роль питания, дефицит которого неблагоприятно сказывается на течении отравлений. Голодание ведет к быстрому нарушению многих звеньев естественной детоксикации, в частности синтеза глюкуроновых кислот, имеющих основное значение в реализации процессов конъюгации.

У людей пониженного питания снижена сопротивляемость хроническому действию многих промышленных ядов. Однако избыточное питание с большим содержанием липидов ведет к повышению токсичности многих жирорастворимых веществ, например хлорированных углеводов, в связи с возможностью их депонирования в жировой ткани и задержкой в организме.

Имеет значение и физическая активность, которая, влияя на многие органы и системы организма, не может не отразиться на течение отравлений, но конечный итог этого влияния зависит от характера и интенсивности физической активности, степени

утомления. Интенсификация окислительных процессов и возрастающая при физической активности потребность тканей в кислороде могут значительно увеличить токсическую опасность токсикантов, вызывающих транспортную, гемическую и тканевую гипоксию (например, окись углерода, нитриты, цианиды и др.) или при развитии летального синтеза (например, метиловый спирт, этиленгликоль, фосфорорганические инсектициды).

Усиление ферментных процессов в организме способствует более быстрому обезвреживанию токсикантов, биотрансформация которых связана с их окислением (например, этилового алкоголя). Известно усиление токсичности летучих соединений при ингаляционных отравлениях за счет увеличения легочной вентиляции и большого их поступления в организм за более короткое время (окись углерода, четыреххлористый углерод, сероуглерод и др.). Физически тренированные лица более устойчивы к действию многих вредных веществ.

Влияние половых различий на проявление и характер токсического эффекта изучено недостаточно. Имеются данные о большей чувствительности женского организма к отдельным органическим токсикантам, особенно при острых отравлениях. К хроническим отравлениям, например металлической ртутью, женский организм более устойчив. Влияние пола на формирование токсического эффекта не однозначно: к одним токсикантам более чувствительны мужчины (фосфорорганические соединения, никотин, инсулин), к другим – женщины (окись углерода, морфин, барбитал). Однако не вызывает сомнений повышенная опасность токсикантов во время беременности и менструаций.

Влияние возраста на чувствительность организма к ядам различно; одни яды оказываются более токсичными для молодых людей, другие – для пожилых; токсический эффект ряда ядов не зависит от возраста. Считают, что молодые и пожилые более чувствительны к токсическим веществам, чем люди среднего возраста, особенно при острых отравлениях, однако этот вывод во многом гипотетический. Противоречат этому мнению и данные по общей летальности при острых отравлениях у взрослых, составляющей около 4%, и детей, составляющей около 0,5%. Известны большая устойчивость детского организма (до 5 лет) к гипоксии и выраженная чувствительность к ней подростков и юношей, а также стариков. При отравлениях токсичными веществами, вызывающими гипоксию, эти различия особенно заметны. Определен-

ные клинические данные по этой важной для клинической токсикологии проблеме представлены в главе 16 «Педиатрическая токсикология».

Все указанные факторы проявляются на фоне большей или меньшей степени чувствительности к ядам, в основе которой лежит «биохимическая индивидуальность». Значение половой, возрастной и индивидуальной чувствительности, равно как генетических, иммунных, гормональных и других факторов подвержено неизбежному влиянию временного фактора, связанного с индивидуальными биоритмами, внутренними «биологическими часами». Наиболее выраженными бывают колебания сезонные и суточные (или циркадианные).

Хорошо известны колебания различных функциональных показателей организма, которые имеют отношение к реакциям детоксикации. Например, с 15 до 3 ч в печени происходит накопление гликогена, а с 3 до 15 ч гликоген утилизируется. Максимальное содержание сахара в крови наблюдается в 9 ч утра, а минимальное – в 18 ч. Внутренняя среда организма в первой половине суток, с 3 до 15 ч, имеет преимущественно кислую реакцию, а во второй половине, с 15 до 3 ч – щелочную. Содержание гемоглобина в крови бывает максимальным в 11–13 ч, минимальным – в 16–18 ч.

Если рассматривать токсический эффект как результат взаимодействия токсиканта, организма и внешней среды, то нельзя не учитывать существенных различий в физиологическом состоянии организма, обусловленных биоритмами. При действии гепатотоксических ядов наиболее выраженного эффекта, вероятно, следует ожидать в вечернее время (18–20 ч), когда содержание гликогена в гепатоцитах и сахара в крови минимальное. Увеличения токсичности «кровяных ядов», вызывающих гемическую гипоксию, также следует ожидать вечером.

Таким образом, изучение активности организма как функции времени (биохронометрия) имеет прямое отношение к токсикологии, так как биоритмы, отражающие физиологические изменения организма, могут влиять на токсический эффект ядов.

При длительном воздействии лекарственных или других химических соединений на организм человека в субтоксической дозе возможно развитие идиосинкразии, сенсibilизации и аллергии, а также состояния зависимости.

Идиосинкразия – своеобразная гиперреакция организма на химический препарат, введенный в организм в субтоксической дозе, проявляется симптоматикой соответствующей токсическому действию этого препарата. Подобная повышенная чув-

ствительность обусловлена генетическими механизмами, так как сохраняется в течение всей жизни человека.

Аллергическая реакция – на данный препарат относится к типичным иммунологическим синдромам. Ее развитие возможно только в случае предварительной сенсибилизации, т.е. образования к данному препарату, выступающему в роли антигена, специальных антител.

Аллергическая реакция определяется не столько дозой токсиканта, сколько состоянием систем организма и проявляется типичными аллергическими симптомами (сыпь, кожный зуд, отеки, гиперемия кожи и слизистых оболочек и др.) независимо от вида препарата, вплоть до анафилактического шока. Наиболее выраженными антигенными свойствами обладают вещества, вступающие в связь с белками плазмы.

В литературе часто встречаются термины «побочное действие лекарств» и «лекарственная болезнь» для обозначения поражений, вызванных фармакологическими средствами в терапевтических дозах. Патогенез этих поражений различен и включает наряду с прямыми побочными явлениями, вызванными непосредственным фармакологическим действием и вторичными его эффектами: идиосинкразию и аллергические реакции и относительную передозировку лекарств. Передозировка лекарств (отравление) имеет прямое отношение к клинической токсикологии.

В зависимости от химических препаратов различают психический и физический варианты токсикомании. В первом случае человек постоянно принимает препараты преимущественно наркотического действия с целью вызвать приятные или необычные ощущения. Это становится необходимостью, человек вынужден продолжать прием без каких-либо медицинских показаний. Физический вариант токсикомании обязательно включает абстиненцию – болезненное состояние с рядом тяжелых психосоматических расстройств, непосредственно связанных с прекращением приема данного препарата. Это состояние чаще развивается при хроническом алкоголизме, морфинной и барбитуровой зависимости. Развитие толерантности, пониженной восприимчивости к данному препарату заставляет больного постоянно увеличивать его дозу для получения привычного эффекта.

На реализацию токсичности ядов влияет и общее состояние здоровья пострадавшего. Больные или перенесшие тяжелое заболевание ослабленные люди значительно тяжелее переносят любое отравление. У лиц с хроническими заболеваниями

нервной, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта острые отравления чаще заканчиваются смертью. Особенно это касается страдающих заболеваниями выделительных органов, когда небольшая токсическая доза яда может стать смертельной. Например, у больных хроническим гломерулонефритом даже нетоксические дозы нефротоксических ядов (сулема, этиленгликоль и др.) вызывают острую почечную недостаточность. Подобное повышение токсичности химических препаратов на фоне острых или хронических заболеваний соответствующих им по избирательной токсичности органов или систем организма мы называем «ситуационной токсичностью». Она имеет широкое распространение в клинической токсикологии.

Комбинированное действие токсикантов и других вредных факторов окружающей среды

Влияние окружающей среды на развитие отравления гораздо шире, чем свойственное химическим соединениям специфическое токсическое действие. Особенно это заметно при производственных отравлениях, которые обычно развиваются при сочетанном воздействии многих неблагоприятных факторов окружающей среды (высокая или низкая температура, необычная влажность, вибрация и шум, различного рода излучения и др.).

Одновременное воздействие вредных веществ и повышенной (или пониженной) температуры, как правило, усиливает и ускоряет токсический эффект. Вероятно, это связано в первую очередь с изменением функционального состояния организма при высокой температуре, нарушением терморегуляции, потерей жидкости и уменьшением общего объема распределения гидрофильных токсикантов, ускорением кровообращения и их транспортировки. При низкой температуре снижается скорость биохимических процессов, особенно ферментных, имеющих особое значение для биотрансформации токсикантов, которая соответственно замедляется. Таким образом, одновременное воздействие на организм вредных веществ и резко измененной температуры окружающей среды, приводит к суммированию их биологических эффектов, что называют «синдром взаимного отягощения». Этот синдром развивается при строго определенных условиях, достаточно высокой или низкой температуре, токсической дозе ядов.

Повышенная влажность воздуха может усиливать токсичность тех веществ, ко-

торые вступают в химическое и физико-химическое взаимодействие с влагой воздуха и дыхательных путей и вызывают ингаляционные отравления. Например, раздражающий эффект окислов азота усиливается вследствие повышенного образования во влажной среде капелек азотной и азотистой кислот.

Изменения барометрического давления (гипо- и гипербария) способны вызвать резкие сдвиги многих физиологических функций организма, что ведет к усилению токсического эффекта ядов, развитию синдрома взаимного отягощения. Например, в условиях высокого давления заметно усиливается токсичность многих пестицидов, окиси углерода, алкоголя и наркотических средств. Вероятно, это связано с усилением гипоксической гипоксии, свойственной токсическому эффекту этих **ядов**. Дальнейшая разработка этих вопросов особенно важна в связи с широкой программой океанографических исследований и освоением космического пространства.

Шум и вибрация при постоянном и интенсивном воздействии приводят к усилению токсичности и ускорению развития отравления многими, в первую очередь промышленными, токсикантами – дихлорэтаном, окисью углерода и др.

Сведения о комбинированном воздействии токсикантов и лучевой энергии не столь определены. Наиболее распространено воздействие ультрафиолетовой радиации, которая является элементом естественного окружения человека. Некоторое усиление окислительных процессов, свойственное умеренному воздействию ультрафиолетового облучения, снижает токсичность многих веществ, например этилового алкоголя, вследствие их ускоренного разложения. Однако если данное токсичное вещество подвержено в организме летальному синтезу, то его токсичность будет возрастать (например, метиловый спирт, этиленгликоль). Отрицательное действие большой дозы ультрафиолетовых лучей очевидно и обычно усиливается высокой температурой окружающего воздуха.

В связи с расширением атомной энергетики все большее внимание привлекает комбинированное воздействие промышленных вредных веществ и ионизирующей радиации.

Острые отравления токсикантами с быстрым развитием гипоксического состояния (наркотики, цианиды, окись углерода и др.) вызывают ослабление одновременного и последовательного воздействия ионизирующей радиации. Напротив, тиоловые яды (соединения тяжелых металлов и мышьяка), блокирующие сульфгидрильные

группы белков, усиливают радиационное воздействие, т.е. проявляют радиосенсибилизирующие свойства.

Таким образом, любое отравление является результатом сложного взаимодействия между организмом, токсикантом и многими условиями внешней среды. Каждый из указанных выше основных дополнительных факторов сложен и изменчив в количественном, качественном отношении и во времени. Результат взаимодействия сложных переменных не может быть однозначным и постоянным, поэтому его всегда следует рассматривать с вероятной точки зрения. В связи с этим в клинической токсикологии особенно актуален известный принцип внутренней медицины – лечить не болезнь, а больного.

Список литературы:

1. Арчаков А.И. Микросомальное окисление // М. – 1975. – 327 с.
2. Лазарев Н.В. Общее учение о наркотиках и наркозе // Л.: «Медгиз». – 1959. – 258 с.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология (учебник для ВУЗов 3 изд.) // М.: «Медицина». – 1999. – 416 с.
4. Общая токсикология (под ред. Б.А.Курляндского, В.А.Филова) // М.: «Медицина». – 2002. – С. 39–99.
5. Тиунов Л.А. Биохимические механизмы адаптации и компенсации нарушенных функций при действии на организм химических веществ // В кн.: Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций. – М. – 1987. – 580 с.
6. Альберт А. Избирательная токсичность (пер. с англ.) // М.: «Медицина». – 1989. – т. 1. – С. 13–29.
7. Линг Л. Дж., Кларк Р.Ф. и др. Секреты токсикологии (пер. с англ. под ред. Е.А.Лужникова) // СПб «Бином». – 2006. – 375 с.
8. Casarett W.G., Doull G. (ed.) Toxicology. The Basic Science of Poisons. New York, Macmillan Pub., 1975. – P. 151–275.