

**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Федеральный научно-клинический центр  
специализированных видов медицинской помощи и медицинских  
технологий Федерального медико-биологического агентства»  
(ФГБУ ФНКЦ ФМБА России)**

**АКАДЕМИЯ ПОСТДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
КАФЕДРА ТОКСИКОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ**

**Л Е К Ц И Я**

**на тему: «Токсикодинамика токсичных веществ»**

**г.Москва, 2023**

**ЦЕЛЕВОЕ НАЗНАЧЕНИЕ ЛЕКЦИИ:**

совершенствовать знания слушателей по вопросам токсикодинамики.

УЧЕБНОЕ ВРЕМЯ: 6 часов.

**ПЛАН ЛЕКЦИИ:**

№ п/п	Основные вопросы лекции	Время, мин
1	Введение	10
2	Основные стадии острых отравлений	25
3	Понятие о рецепторах токсичности	25
4	Понятие о мембранотоксинах и повреждениях мембран	25
5	Переокисление липидов и теория свободных радикалов	25
6	Характеристика факторов, определяющих развитие острых отравлений	25
7	Основные факторы, определяющие токсичность ядов	25
8	Понятие о кумуляции и привыкании к ядам	25
9	Совместное действие токсичных веществ	25
10	Особенности организма, влияющие на проявления токсичности	25
11	Комбинированное действия ядов и других вредных факторов внешней среды	25
12	Ответы на вопросы	10
	<b>И т о г о :</b>	<b>270</b>

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Куценко С.А., Бутомо Н.В., Гребенюк А.В. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита: Учебник / Под редакцией С.А.Куценко.- СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2004.- 528с.
2. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления: руководство для врачей. 2-е издание, доп. и перераб. – М.: Медицина, 2000. – 434 с.:
3. Указания по военной токсикологии. - М., 2000. – 300 с.
4. Бадюгин, И.С. Экстремальная токсикология: руководство для врачей / И.С. Бадюгин [и др.]; под ред. Е.А. Лужникова. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006. – 416 с.
5. Куценко, С.А. Основы токсикологии: научно-методическое издание /С.А. Куценко. – СПб.: «Издательство Фолиант», 2004. – 720 с.
6. Лужников, Е.А. Физиогемотерапия острых отравлений / Е.А. Лужников [и др.] – М.: Медпрактика – М, 2002. – 200 с.

7. Токсикология спиртов: учебное пособие. – СПб.: Лань, Военно-медицинская академия, 2001. – 120 с.

8. Лужников, Е.А. Неотложные состояния при острых отравлениях (диагностика, клиника, лечение) / Е.А. Лужников [и др.] – М.: Медпрактика – М, 2001. – 220 с.

## ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ

Лекция читается в учебном классе (аудитории), оборудованном мультимедийной установкой. Участие лаборантов в процессе чтения лекции не требуется. Перед лекцией в период самостоятельной подготовки слушатели должны изучить рекомендованную литературу.

Слушателям профильных групп лекция читается с акцентом на преимущественное использование полученных знаний в практической деятельности.

При чтении лекции используются элементы активного обучения.

**Научность и современность материала лекции обеспечивается постоянным внесением корректив с учетом последних данных, исключением из лекции материалов, нашедших подробное отражение в учебниках, учебных пособиях и руководствах.**

## **I. ВВЕДЕНИЕ**

Токсикодинамика отражает воздействие яда на различные структуры и функции организма, механизмы его специфического действия и "избирательной токсичности", т. е. способности повреждать определенные клетки или структуры и нарушать их функции. В конечном итоге, знание токсикодинамики позволяет шире представлять механизмы патогенетического действия различных токсических веществ, клинические симптомы и синдромы острых и хронических отравлений. Основные принципы токсикодинамики лежат в основе разработки патогенетического и симптоматического лечения больных с острыми и хроническими отравлениями.

## II. ОСНОВНЫЕ СТАДИИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ

Острые отравления в патогенетическом аспекте целесообразно рассматривать как химическую травму, развивающуюся вследствие внедрения в организм токсической дозы чужеродного химического вещества. Все последствия, связанные только со специфическим воздействием на организм токсичного вещества, относятся к токсикогенному эффекту химической травмы. Эта патогенная реакция наиболее ярко проявляется на самой ранней клинической стадии острых отравлений — токсикогенной, когда токсический агент находится в организме в дозе, способной оказывать специфическое действие, связанное с нарушением функции определённых мембран, белков и других рецепторов токсичности. Одновременно развиваются адаптационные реакции направленные на ликвидацию нарушений гомеостаза, для которых ядовитое вещество играет роль пускового фактора. Это гипофизарно-адреналовая («стресс») реакция, лизосомная реакция, сосудистая реакция централизации кровообращения, реакция свертывающей системы крови и другие, относящиеся к соматогенному эффекту химической травмы и сначала выступающие как защитные реакций. Наиболее ярко они проявляются во время II клинической стадии острых отравлений — соматогенной, наступающей после удаления или разрушения токсического агента, в виде следового поражения структуры и функции различных органов и систем организма до их полного восстановления или гибели.

С точки зрения токсикодинамики специфическая симптоматика отравлений, отражающая "избирательную токсичность" ядов, наиболее ярко проявляется в токсикогенной фазе, особенно в периоде резорбции, для которого характерно начальное развитие патологических синдромов острых отравлений, таких как экзотоксический шок, токсическая кома, желудочно-кишечные кровотечения, асфиксия и др. В соматогенной фазе отравлений обычно развиваются синдромы, лишённые токсикологической специфичности, трактуемые как осложнения острых отравлений — пневмония, острая почечная (ОПН) или почечно-почечная недостаточность (ОППН), сепсис и др.

### III. ПОНЯТИЕ О РЕЦЕПТОРАХ ТОКСИЧНОСТИ

Идея о рецепторе как месте конкретного приложения и реакции токсического действия яда была выдвинута G. Langley в 1878 г. Сам термин «рецептор» был предложен в начале нашего века известным немецким ученым-В. Ehrlich (1910), который представлял его в виде определенных участков крупных молекул "комплементарной" яду структурой. Надежное обоснование эта теория получила после работ А. Clark (1937), показавшего, что между чужеродными веществами и их рецепторами возникает связь, аналогичная взаимодействию субстрата со специфическим ферментом.

Во многих случаях оказалось, что рецепторы представляют собой участки ферментов. Например, оксигруппа серина, входящая как составная часть в молекулу фермента ацетилхолинэстеразы, служит рецептором для фосфорорганических инсектицидов (хлорофос, карбофос и др.), составляющих с ней прочный комплекс. В итоге развивается специфический антихолинэстеразный эффект, присущий большинству фосфорорганических соединений. Широкая распространенность взаимодействия ядов с ферментами как рецепторами токсичности нашла свое отражение в патохимической классификации ядов.

Рецепторами первичного действия ядов могут быть и другие компоненты клеток. Высокой способностью связывать металлы обладают аминокислоты (гистидин, цистеин и др.), нуклеиновые кислоты, пуриновые и пиримидиновые нуклеотиды, витамины. Установлено, что рецепторами часто являются наиболее активные функциональные группы органических соединений, такие, как сульфгидрильные, гидроксильные, карбоксильные, амино- и фосфорсодержащие. Рецепторами токсичности могут быть медиаторы и гормоны. Недавно открытые опиатные рецепторы представляют собой участок гормона гипофиза  $\beta$ -липотропина.

Таким образом, логично предположение известного токсиколога А. Albert (1971) о том, что любое химическое вещество, для того чтобы оказывать биологическое действие, должно обладать по крайней мере двумя независимыми признаками: аффинитетом к рецепторам и собственной физико-химической активностью. Под аффинитетом следует понимать степень связи вещества с рецептором, которая измеряется величиной, обратной скорости диссоциации комплекса вещество + рецептор. В связи с современными представлениями изменилось и понятие о токсичности. Наиболее элементарное представление о ней дает так называемая простая оккупационная теория А. Clark, предложенная для объяснения действия лекарств: токсический эффект вещества пропорционален площади рецепторов, занятой молекулами этого вещества. Максимальный токсический эффект яда проявляется тогда, когда минимальное количество его молекул способно связывать и выводить из строя наиболее жизненно

важные клетки-мишени. Например, токсины ботулинуса (*Clostridium bot.*) способны накапливаться в окончаниях периферических двигательных нервов и в количестве 8 молекул на каждую нервную клетку выбивать их паралич. Таким образом, 1 мг. этого токсина может уничтожить до 1200 т живого вещества, а 200 г токсина способны погубить все население Земли. Следовательно, дело не столько в количестве связанных ядом рецепторов, сколько в значении рецепторов для жизнедеятельности организма. Одинаковая реакция может наблюдаться при различном числе занятых рецепторов. Имеют значение и скорость образования комплексов яда с рецептором, их устойчивость и способность к обратной диссоциации, что нередко играет более важную роль, чем степень насыщения рецепторов ядом. Таким образом, современная теория рецепторов токсичности рассматривает комплекс яд + рецептор с точки зрения их взаимодействия.

Весьма плодотворной оказалась старинная идея П. Эрлиха о высокой специфичности первичной реакции взаимодействия яда и клетки, когда яд вмешивается в процессы обмена веществ в результате своего структурного сходства с тем или иным метаболитом, медиатором, гормоном и др. Именно в этих случаях можно говорить о взаимодействии между ядом и рецептором как об отношении, напоминающим "ключ к замку" по Эрлиху. Эта идея дала начало развитию современной химиотерапии, основанной на подборе лекарств 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 определенными клеточными рецепторами, а на взаимодействии со всей клеткой в целом, вызванном присутствием этих веществ в биосубстрате даже в малых концентрациях. Этот принцип, вероятно, лежит в основе наркотического действия разнообразных органических и неорганических веществ, которые все — неэлектролиты. Обнаружив это, известный токсиколог Н. В. Лазарев (1944) предложил термин "неэлектролитное действие" для обозначения всех эффектов, прямо определяемых физико-химическими свойствами вещества (наркотическое, раздражающее, прижигающее, гемолитическое действие).

Для клинической токсикологии большое значение имеет обратимость связи яда с рецептором. Большинство токсичных веществ непрочно связывается с рецепторами и их можно "отмыть". Считается, что ковалентные связи ядов с рецепторами очень прочны и труднообратимы. Таких токсичных веществ, способных образовывать ковалентные связи, немного. К ним относятся, например, препараты мышьяка, ртути и сурьмы, механизм действия которых состоит во взаимодействии с сульфгидрильными группами белков, азотистые иприты и фосфорорганические антихолинэстеразные препараты, которые вытесняют или окисляют

функциональные группы белка. Хотя указанные ковалентные связи достаточно прочны, в определенных условиях они могут разрушаться с образованием новых ковалентных связей. Например, пораженные ртутью клетки могут регенерировать, если ввести достаточное количество антидота — унитиола, содержащего SH-группы, способные вступать в реакцию с тиоловыми ядами.

Большинство известных в настоящее время токсичных веществ и лекарственных средств взаимодействуют с рецептором за счет более лабильных, легко разрушающихся связей — ионных, водородных, вандерваальсовых, что дает возможность успешно удалять их из организма.

Кроме того, следует учитывать, что специфическое действие многих ядов также зависит от характера связи с рецепторами.

Токсичные вещества можно удалить посредством отмывания. Например, кишка морской свинки, помещенная в раствор содержащий гистамин, начинает сокращаться, а отмывание изотоническим раствором хлорида калия приводит ее в исходное состояние.

Таким образом, современные методы искусственной детоксикации основаны на представлении о возможности разрушения комплекса рецептор + яд. С целью детоксикации применяют антидоты, препятствующие иммобилизации яда в тканях, а также активные методы очищения организма (форсированный диурез, методы диализа и сорбции).

#### IV. ПОНЯТИЕ О МЕМБРАНОТОКСИНАХ И ПОВРЕЖДЕНИЯХ МЕМБРАН

Интенсивное изучение функции клеточных и внутриклеточных мембран позволило в последние годы выделить специальную группу веществ, оказывающих специфическое мембранотоксическое действие, так называемых мембранотоксинов.

К их числу относят экзогенные и эндогенные вещества с фосфолипазной активностью. В результате их действия происходят дезорганизация и разрушение основной жидкостно-кристаллической структуры мембран с последующей гибелью клеток. Показано, что и избыток, и недостаточность витаминов D и E повышают проницаемость лизосомных мембран. Многие жирорастворимые витамины рассматриваются как экзогенные регуляторы или своеобразные "настройщики" свойств биологических мембран. Вместе с тем существует большое число соединений, способствующих стабилизации мембран. К ним относятся холестерин, кортизон и ряд синтетических аналогов глюкокортикоидных гормонов, хлорохин, хлорпромазин (аминазин), салицилаты. Эти препараты используются в качестве лекарственных средств при отравлениях мембранотоксинами. Повреждение мембранных структур клеток является одним из патогенетических звеньев при разнообразных болезнях. Многие токсичные вещества, ультрафиолетовое облучение, радиация, гипоксия, гормональные нарушения и стрессы, авитаминозы и другие нарушения обмена, действие высоких температур, замораживание, иммунные конфликты и прочие патогенные факторы действуют в первую очередь на мембранные структуры клеток.

Существует 4 основных механизма повреждения мембран. Первый — разрушение мембран собственной клеточной фосфолипазой, обычно активируемой ионами кальция; второй — перекисное окисление липидов мембран, активируемое ионами двухвалентного железа, ультрафиолетовым облучением, дефицитом кислорода; третий — механическое повреждение мембран, наблюдающееся при изменении осмотического давления в клетке, и четвертый — разрушающее мембраны действие антител.

При острых отравлениях наиболее частой причиной повреждения мембран является перекисное окисление липидов в мембранах митохондрий и липосом, что ведет к увеличению проницаемости мембран для ионов, в первую очередь водорода (или  $\text{OH}^-$ ), затем калия, натрия, кальция. 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 связано с нарушением метаболизма АТФ и энергетическими ресурсами клетки. Гипотетически это выглядит следующим образом: гипоксия  $\rightarrow$  деэнергизация и падение мембранного

потенциала митохондрий -> выход ионов кальция -> активирование фосфолипазы - гидролиз фосфолипидов -> увеличение ионной проницаемости —> нарушение окислительного фосфорилирования.

Таким образом, повреждение мембранных структур развивается по универсальным механизмам и ведет к изменению проницаемости мембран для ионов, что также обусловлено изменением и поверхностного заряда на мембране, и гидрофобности липидов мембран. Оба механизма действуют одновременно, хотя их относительный вклад в изменение проницаемости мембран различен. Эти же факторы определяют и неспецифическое действие на проницаемость мембран различных химических соединений, например, таких, как стероиды, белки и др.

## V. ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И ТЕОРИЯ СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ

Метаболизм токсичных веществ в организме приводит к образованию свободных радикалов.

Например, четыреххлористый углерод— один из самых сильных гепатотропных ядов. В малых дозах (1 мкл/100 г) он вызывает некроз и жировую дистрофию гепатоцитов, что не объясняется общей теорией неэлектролитного действия. Объяснить высокую токсичность обычным метаболизмом, при котором образуется хлороформ и трихлорэтанол, невозможно, так как эти метаболиты не обладают и частью токсичности исходного продукта и подвергается метаболизму 20% введенного количества.

Было 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  $CCl_3$  оказывает так называемое прооксидантное действие, т. е. включает цепную реакцию перекисного окисления липидов. Первичным объектом такого прооксидантного действия радикала являются ненасыщенные

Жирные кислоты внутриклеточных мембран (олеиновая, линолевая, линолиновая, арахидоновая), которые в свою очередь образуют свободный радикал в результате одноэлектронного окисления (отрыв атома водорода от реагирующей цепи). Образующиеся радикалы и гидроперекиси жирных кислот вызывают структурную и функциональную перестройку мембран что приводит к увеличению проницаемости мембран для ионов водовода, калия, натрия, кальция с последующим пространственным разобщением мембран, выходом внутриклеточных протеолитических ферментов и гибелью гепатоцита. Этот процесс специфичен только на стадии образования радикала  $CCl_3$ , который запускает всю цепь. Весь механизм перекисной окисления липидов как цепной реакции является неспецифическим процессом, обычным, стандартным путём повреждения внутриклеточных мембран, которым завершается любая патология, ведущая к истощению антиоксидантных систем организма.

Таким образом, процессы превращения чужеродных соединений в организме нельзя считать только "детоксикацией". Во многих случаях организм сам синтезирует яд и лишь блокада подобного "летального" метаболического превращения может предотвратить химическую травму. К сожалению, сведения о метаболизме громадного количества химических соединений весьма относительны, а пути метаболизма лекарственных и

токсических веществ изучаются в основном, на животных. Сложная природа видовых различий метаболизма чрезвычайно затрудняет интерпретацию экспериментальных результатов, и возможность их использования для оценки метаболизма у человека ограничена. Только клиническая практика позволяет найти подходы к решению этой сложной проблемы.

## VI. ХАРАКТЕРИСТИКА ФАКТОРОВ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ РАЗВИТИЕ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ

Для проявления токсичного действия необходимо, чтобы токсичное вещество достигло рецепторов токсичности в достаточно большой дозе за короткое время. При этом организм пострадавшего использует все возможные пути и способы детоксикации.

Взаимодействие токсичного вещества с организмом зависит от самого токсичного агента, конкретной "токсической ситуации" и от пострадавшего. Следует выделить внутренние факторы, присущие пострадавшему, и внешние факторы, влияющие на формирование реакции на химическую травму.

Классификация факторов, определяющих развитие отравлений, представлена ниже. Основными из них следует считать определенные качества ядов и состояние организма пострадавшего, а дополнительными — факторы окружающей среды и конкретной "токсической ситуации". С точки зрения влияния на характер и выраженность отравлений указанное разделение факторов на основные (внутренние) и дополнительные (внешние) является чисто условным, но необходимым. Дополнительные факторы не могут существенно изменить физико-химические свойства ядов и свойственную им токсичность, но, безусловно, сказываются на клинической картине отравления, его тяжести и последствиях.

Токсиколог любой специальности всегда должен учитывать эти факторы, независимо от того, какую он преследует цель: гигиеническую, вскрывающую причины и обстоятельства отравления; судебно-медицинскую, оценивающую его вид и степень; клиническую, связанную с неотложным лечением и реабилитацией пострадавшего.

### Классификация факторов, определяющих развитие отравлений

1. Основные факторы, относящиеся к ядам:
  - Физико-химические свойства;
  - Токсическая доза и концентрация в биосредах;
  - характер связи с рецепторами токсичности (см. 2.3);
  - Особенности распределения в биосредах (см. 2.10);
  - степень химической чистоты и примеси;
  - Устойчивость и характер изменений при хранении.
2. Дополнительные факторы, относящиеся к конкретной "токсической ситуации":
  - Способ, вид и скорость поступления в организм (см. 2.7—2.9);
  - Возможность кумуляции и привыкания к ядам;
  - Совместное действие с другими токсичными веществами и лекарствами.
3. Основные факторы, характеризующие пострадавшего:

- Масса тела, питание и физическая активность;
  - пол, возраст;
  - индивидуальная чувствительность и наследственность;
  - биоритмы, время суток;
  - предрасположенность к аллергии, токсикомании;
  - Общее состояние здоровья перед отравлением.
4. Дополнительные факторы, влияющие на пострадавших:
- Температура и влажность окружающего воздуха;
  - Барометрическое давление;
  - Шум и вибрация;
  - Лучистая энергия, ультрафиолетовая радиация, ионизирующее излучение.

## VII. ОСНОВНЫЕ ФАТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ТОКСИЧНОСТЬ ЯДОВ

Изучение связей между химическим составом веществ, их строением, физико-химическими свойствами и общебиологическим, в частности токсическим, действием насчитывает 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 [Филлов В. А. и др., 1976].

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 наркотик, 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 яда, 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.

Введение галогенов, как и других химически активных групп (нитро- нитрозоаминогруппы), в молекулу органического соединения почти всегда сопровождается усилением токсичности и появлением новых токсических эффектов. Это объясняется изменением физико-химических свойств вещества, его способности к определенным химическим реакциям и превращениям в организме. Например, при переходе от моно- к

динитроанилинам резко возрастает способность к кумуляции, а вместо гемо- и гепатотоксического действия нарастает угнетение тканевого дыхания.

На выраженность действия органических соединений заметно влияют введение в молекулу кратных связей и пространственное расположение в молекуле замещающих радикалов. Например, токсичность тем выше, чем больше ненасыщенность соединения: аллиловый спирт ( $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OH}$ ) более токсичен, чем пропиловый ( $\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$ ), симметричный дихлорэтан вдвое токсичнее несимметричного.

Согласно правилу Ричардсона, наркотическое действие неэлектролитов возрастает в гомологическом ряду с увеличением ЧИСЛА АТОМОВ углерода, т. е. с 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, значительно токсичнее, чем уксусная кислота, ацетальдегид, метанол. 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 повышающих 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.

## VIII. ПОНЯТИЕ О КУМУЛЯЦИИ И ПРИВЫКАНИИ К ЯДАМ

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

Термин "кумуляция", заимствованный из фармакологии, обозначает "накопление", причем накопление массы яда в организме называют "материальной кумуляцией", а накопление вызванных ядом патологических изменений — "функциональной кумуляцией". Хроническое отравление как последствие 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 ядах 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. 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.

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, ферментативной, 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 не белковой природы, которые связываются ими. Периоды адаптации и сенсibilизации, наблюдаемые при длительном воздействии токсичного вещества, объясняются изменениями содержания антител в кровяном русле.

## IX. 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), приводящая 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 ядов, наблюдается при совместном приеме амитриптилина и тирамина, содержащегося в сухом вине и пиве.

Для количественной оценки токсического эффекта нескольких ядов 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, вызванной приемом диуретиков [Лакин К. М. и др., 1981].

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

## **Х. ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗМА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРОЯВЛЕНИЯ ТОКСИЧНОСТИ**

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

Давно известна различная видовая чувствительность к ядам, 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 ядам, а также об индивидуальных особенностях восприимчивости человека к ядам.

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 органы и системы организма, не может не отразиться на течении 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 ядов, вызывающих транспортную гемическую и тканевую гипоксию (например, окись углерода, нитриты, цианиды и др.) или приразвитии летального синтеза (например, метиловый спирт, этиленгликоль, фосфорорганические инсектициды).

Усиление ферментных процессов в организме способствует более быстрому обезвреживанию ядов, биотрансформация которых связана с их

окислением (например, этилового алкоголя). Известно усиление токсичности ядов 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 ядам, особенно при острых отравлениях. К хроническим отравлениям, например металлической ртутью, женский организм более устойчив. Влияние пола на формирование токсического эффекта не однозначно; к одним ядам более чувствительны мужчины (фосфорорганические соединения, никотин), к другим — женщины (окись углерода, морфин, барбитал); Однако не вызывает сомнений повышенная опасность ядов 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

Все указанные факторы проявляются на фоне большей или меньшей индивидуальной 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 яда, организма и внешней среды, то нельзя не учитывать существенных различий в физиологическом состоянии организма, обусловленных биоритмами. При действии гепато-токсических 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 чувствительность 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 сенсibilизации, т. е. образования к данному препарату, выступающему в роли антигена, специальных антител. Аллергическая реакция определяется не столько дозой воздействующего вещества, 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 , вступающие в связь с белками плазмы.

В литературе часто встречаются термины "побочное действие 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, аллергические реакции и относительную передозировку лекарств. Передозировка лекарств имеет прямое отношение к клинической токсикологии.

## **XI. КОМБИНИРОВАННОЕ ДЕЙСТВИЕ ЯДОВ И ДРУГИХ ВРЕДНЫХ ФАКТОРОВ ВНЕШНЕЙ 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 ядов, ускорением кровообращения и транспортировки ядов. При низкой температуре снижается скорость биохимических процессов, особенно ферментных, имеющих особое значение для биотрансформации ядов, 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 "синдромом взаимного отягощения". Этот синдром развивается при строго определенных условиях, достаточно высокой или низкой температуре, токсической дозе ядов.

Повышенная влажность воздуха может усиливать токсичность тех ядов, которые 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, ядами — дихлорэтаном, окисью углерода и др.

Сведения о комбинированном воздействии ядов 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 ядов, например этилового алкоголя, вследствие их ускоренного разложения. Однако если данное токсическое 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 ядами 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, ядом и многими условиями внешней среды. Каждый из указанных выше основных и дополнительных факторов сложен и изменчив в количественном, качественном отношении и во времени. Результат взаимодействия таких сложных переменных не может быть однозначным и постоянным, поэтому его всегда следует рассматривать с вероятностной точки зрения. В связи с этим в клинической токсикологии особенно актуален известный принцип медицины — лечить не болезнь, а больного.

## ХII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение необходимо отметить, что общий токсический аффект является результатом специфического токсического действия яда и компенсаторно-защитных неспецифических реакций. Вместе с тем неспецифические, саногенетические реакции на отравление, такие как централизация кровообращения или гипокоагуляция и фибринолиз, при их гиперпродукции сами становятся причиной нарушения гомеостаза и требуют коррекции.

В тоже время, любое отравление является результатом сложного взаимодействия между организмом, ядом и многими условиями внешней среды. Результат взаимодействия таких сложных переменных не может быть однозначным и постоянным, поэтому его всегда следует рассматривать с вероятностной точки зрения. В связи с этим в клинической токсикологии особенно актуален известный принцип медицины — лечить не болезнь, а больного.