

Документ подписан простой электронной подписью

Информация о владельце:

ФИО: Козин Андрей Эдуардович

Должность: ректор

Дата подписания: 18.09.2020 09:27:48

Уникальный программный ключ:

f6c6d686f0c899fdf76a1ed8b448452ab8cac6fb1af6547b6d40cdf1bdc60ae2

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования

«Приморская государственная сельскохозяйственная академия»

Институт животноводства и ветеринарной медицины

## ТОКСИКОЛОГИЯ

Учебное пособие для обучающихся направления подготовки 36.03.01

Ветеринарно-санитарная экспертиза ФГБОУ ВО Приморская ГСХА

Уссурийск 2019

УДК 619:615.9

ББК 48

T517

Рецензенты: С.В. Терехова, к.в.н., доцент кафедры морфологии и физиологии  
Г.Г. Колтун, к. с.-х. н., доцент кафедры зоогигиены,  
эпизоологии, ветсанэкспертизы

Токсикология: Учебное пособие для обучающихся направления подготовки 36.03.01 Ветеринарно-санитарная экспертиза ФГБОУ ВО Приморская ГСХА / ФГБОУ ВО Приморская ГСХА; сост. А.А.Кожушко 2-е изд., перераб. и доп. – Уссурийск, 2019. – 87 с.

Учебное пособие «Токсикология» представляет собой руководство, в котором даны основные классификации ядов, представление о теории рецепторов и действии промышленных ядов на организм, затронуты вопросы привыкания и комбинированного действия ядов, рассмотрены основы токсикокинетики, биологические особенности организма при токсическом эффекте и основные направления профилактики профессиональных отравлений.

Издается по решению методического совета ФГБОУ ВО Приморская ГСХА  
© Кожушко А.А., 2019  
© ФГБОУ ВО Приморская ГСХА, 2019

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	2
ГЛАВА 1. ПОНЯТИЕ О ТОКСИКОЛОГИИ. КЛАССИФИКАЦИЯ ЯДОВ.....	5
ГЛАВА 2. ДЕЙСТВИЕ ПРОМЫШЛЕННЫХ ЯДОВ НА ОРГАНИЗМ.....	11
ГЛАВА 3. ПРИВЫКАНИЕ ОРГАНИЗМА К ПРОМЫШЛЕННЫМ ЯДАМ.....	29
ГЛАВА 4. КОМБИНИРОВАННОЕ ДЕЙСТВИЕ ЯДОВ.....	34
ГЛАВА 5. ОСНОВЫ ТОКСИКОКИНЕТИКИ.....	43
ГЛАВА 6. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗМА И ТОКСИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ.....	57
ГЛАВА 7. ПРОФИЛАКТИКА ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ОТРАВЛЕНИЙ.....	61
ГЛАВА 8. ПРОФИЛАКТИКА ОТРАВЛЕНИЙ.....	70
ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИЙ СЛОВАРЬ.....	77
ЛИТЕРАТУРА.....	82

## ВВЕДЕНИЕ

Учебное пособие составлено для студентов факультета ветеринарной медицины по специальности «Ветеринария» и направлению подготовки «Ветеринарно-санитарная экспертиза» и могут быть использованы для студентов заочной формы образования по ветеринарной токсикологии продуктов растениеводства и животноводства. В пособии изложен порядок определения токсических веществ в объектах ветеринарного надзора, методы качественного и количественного анализа. В конце каждой темы предлагается задание - найти и выписать МДУ того или иного ксенобиотика в почве, воде, кормах, продукции растениеводства и животноводства.

Студенты должны допускаться к лабораторным работам только после собеседования с преподавателем. Выполняя лабораторные исследования по темам, студенты обязаны соблюдать следующие правила:

1. Перед каждым лабораторным занятием изучить соответствующую тему, прочитать описание опыта, подготовить все необходимое для его проведения;
2. К выполнению лабораторной работы или опыта приступить только после устного разрешения преподавателя;
3. Соблюдать все необходимые меры предосторожности, указанные в инструкции по противопожарной безопасности и технике безопасности;
4. Категорически запрещено самостоятельно проводить опыты не указанные в темах;
5. По окончании каждого лабораторно-практического занятия перед уходом из лаборатории привести в порядок свое рабочее место.

Изучая дисциплину «Ветеринарная токсикология», студент должен иметь целостное представление о процессах и явлениях, происходящих в живой и неживой природе, руководствоваться современными научными методами познания природных явлений и владеть ими в той степени, которая позволит решать ему задачи, связанные с выполнением профессиональной деятельности.

Студент должен понимать социальную значимость получаемой специальности, уметь приобретать новые знания, активно используя современные информационные образовательные технологии. В процессе изучения дисциплины студентам необходимо выяснить и запомнить основные этапы патологических изменений в организме при отравлении животных ядовитыми веществами различного происхождения, уметь установить предельно допустимые концентрации ядовитых веществ в кормах, воде и продуктах питания, оказывать животным первую помощь при отравлении и проводить лечение антидотами.

Целью дисциплины «Ветеринарная токсикология» является получение знаний об отравляющих веществах (ядах), механизме их токсического действия, лечении и профилактике отравления, приобретение 5 навыков поиска эффективных лекарственных средств для лечения, профилактики заболеваний и повышения продуктивности животных.

Задачами ветеринарной токсикологии являются:

- изучение основных отравляющих веществ различного происхождения, способных оказать негативное влияние на организм животных;
- выяснение токсикокинетики, токсикодинамики ядов различного происхождения с определением клинических признаков отравления и своевременного оказания первой помощи животным с применением антидотов.

При изучении курса частной ветеринарной токсикологии целесообразно придерживаться определенной схемы:

1. В процессе изучения материала необходимо хорошо представлять классификацию пестицидов, понимать основные принципы формирования групп и запомнить каждое ядовитое вещество, включенное в программу для изучения, в отдельности. В этом случае будет легко понять и усвоить токсикокинетику и токсикодинамику отдельных представителей этой группы.
2. При рассмотрении пестицидов необходимо запомнить препаративные формы, физико-химические свойства, токсикологическую характеристику веществ с

учетом степени опасности, возможные условия возникновения отравлений и пути поступления в организм животных пестицидов изучаемой группы. Эти знания необходимы для дифференциации токсических веществ и помогают более детально разобраться в механизме их действия.

3. При изучении патогенеза и его особенностей у разных видов животных при отравлении пестицидами необходимо обратить особое внимание как действует яд на центральную нервную систему, органы пищеварения, дыхания и выделения. При этом необходимо выяснить длительность действия токсического вещества, течение патологического процесса и клинические признаки отравления.

4. При изучении картины вскрытия трупов павших животных при отравлении пестицидами следует особое внимание обратить на характерные патологоморфологические изменения. Без этих знаний невозможно будет установить природу токсического агента, обусловившего отравление.

5. Рассмотрение рекомендуемых способов и методов диагностики отравления животных пестицидами с последующей их дифференциацией от заболеваний другой этиологии имеет важное диагностическое значение. Студент должен знать, что совокупность разных показателей дает основание для правильной постановки диагноза на отравление животных пестицидами. 6

6. При изучении особенностей лечебно-профилактических мероприятий при отравлении животных пестицидами студент должен обратить особое внимание на антидотное лечение и патогенетическую терапию. Как известно, сочетание этих средств особенно эффективно для лечения многих интоксикаций у животных. Для снятия токсических явлений в организме животных студент должен знать вещества, применяемые с этой целью.

7. При рассмотрении отравлений животных пестицидами студент должен выяснить особенности ветеринарно-санитарной экспертизы продукции животноводства. При этом необходимо обратить внимание на действие

ядовитого вещества, на качество мяса, молока, яиц, а также на сроки выделения яда.

**ГЛАВА 1. ПОНЯТИЕ О ТОКСИКОЛОГИИ. КЛАССИФИКАЦИЯ ЯДОВ**  
ТОКСИКОЛОГИЯ (греч. toxicon - яд и logos – учение) это область медицины, изучающая законы взаимодействия живого организма и яда.

**1.1. Предмет и задачи промышленной токсикологии.** Промышленная токсикология является, с одной стороны, разделом токсикологии, в задачу которого входит изучение действия вредных веществ, встречающихся в производственных условиях, с другой - это раздел гигиены труда. Гигиена труда в свою очередь является профилактической дисциплиной, изучающей воздействие трудового процесса и окружающей производственной среды на организм работающих с целью разработки санитарно-гигиенических и лечебно-профилактических мероприятий, направленных на создание наиболее благоприятных условий труда и обеспечение высокого состояния здоровья и трудоспособности коллектива.

Предметом изучения промышленной токсикологии являются одновременно два вопроса:

1. Изучение действия на организм вредных веществ, встречающихся на производстве.
2. Разработка санитарно-гигиенических и лечебно-профилактических мероприятий, направленных на создание наиболее благоприятных условий труда в целях профилактики профессиональных заболеваний.

К задачам промышленной токсикологии относятся следующие вопросы:

1. Токсикологическая оценка новых промышленных веществ и их гигиеническая регламентация.
2. Гигиеническая регламентация при совместном воздействии нескольких токсических веществ, а также токсических веществ и физических факторов производственной среды.
3. Гигиеническая стандартизация вредных веществ.

4. Выяснение механизмов действия промышленных ядов, патогенеза интоксикаций, биотрансформации, токсикокинетики.
5. Изучение специфического действия промышленных веществ в различных органах и системах организма
6. Разработка научных основ экстраполяции полученных в эксперименте данных на человека.

**1.2. Понятие о производственных ядах, их источники.** Производственные яды попадая внутрь организма человека или на кожные покровы вызывают профессиональные отравления. Например:

- при добыче или переработке нефти могут возникать отравления сероводородом, углеводородами;
- при взрывных работах – окисью углерода, окислами азота;
- в металлургии – углекислым газом, сернистым газом, парами тяжелых металлов;
- в машиностроении – цианистые соединения, пары кислот, растворители;
- на транспорте – выхлопные газы ДВС;
- в с\х – ядохимикаты, удобрения;
- в строительстве – ксилол, хлорвинил, толуол, ацетон и т.д.

Во всем мире наука, а за ней промышленность не стоят на месте, они развиваются, создавая все новые и новые промышленные синтетические вещества. В связи с этим количество новых промышленных ядов так же возрастает, а с ними и новые виды профессиональных отравлений.

Более широким понятием, чем производственный яд, является термин «вредное вещество», т.к. он объединяет и яды и аэрозоли фиброгенного (запыление легких) характера.

Промышленными ядами обычно являются сырьевые, промежуточные и конечные продукты производства, а так же примеси и отходы.

Вредное воздействие химических веществ на организм человека возможно при многих видах: при получении и переработке природного сырья,



изготовлении промышленной продукции, работе на транспорте, в с\х, строительстве, химической, горнорудной и нефтяной промышленности.

Источниками выделения химических веществ в различных отраслях промышленности могут быть негерметичное оборудование, недостаточно механизированные (автоматизированные) операции загрузки сырья и выгрузки готовой продукции, ремонтные работы.

Химические вещества могут поступать в производственные помещения через приточные вентиляционные системы если атмосферный воздух загрязнен выбросами данного производства (химическая, нефтяная промышленность, цветная и черная металлургия и т.д.).

Непосредственными источниками выделения химических веществ при плохом хранении могут быть размол, просеивание материалов, транспортирование сырья.

Газы и жидкости, находящиеся под давлением могут проникать через неплотность в оборудовании (насосы, сифоны, компрессоры). В основных химических процессах (хлорирование, сульфидирование, нитрация и т.д.) газы и жидкости проникают в окружающую среду из реакторов и электролизеров (люки, сальники, смотровые окна).

В процессе сушки химические вещества выделяются из-за недостаточной герметизации оборудования, в основном при загрузке и выгрузке материалов.

Заключительные операции в химической промышленности (расфасовка, транспортировка готовой продукции) могут сопровождаться загрязнением воздушной среды химическими продуктами, в особенности при загрузке и выгрузке емкостей и тары (цистерн, баллонов, бочек).

***Основные причины возникновения профессиональных отравлений*** – нарушение правил техники безопасности труда и производственной санитарии, применение несовершенного оборудования и технологических процессов, недостаточно эффективная вентиляция производственных помещений, отсутствие или неправильное применение индивидуальных средств защиты.

**1.3. Классификация ядов.** Количество химических соединений, используемых в народном хозяйстве и в быту, настолько велико, а характер их биологического действия настолько разнообразен, что приходится применять разные классификации ядов, составленные по разным принципам.

**Химическая классификация ядов:**

а). Органические соединения (алифатические углеводороды. Спирты, эфиры, альдегиды, кетоны, жирные кислоты, галогенопроизводные и ароматические углеводороды).

б). Элементоорганические соединения (ФОСы, хлорорганические, ртутьорганические и др.).

в). Неорганические соединения (P, Cl<sub>2</sub>, S, F, Rn, Hg, Pb, As), их окислы, кислоты и основания.

**Практическая классификация токсических веществ**

По цели применения различают:

1). Промышленные яды:

- органические растворители (дихлорэтан, ацетон);
- топливо (метан, пропан, бутан);
- красители (анилин);
- хладагенты (фреон);
- химические реагенты (метиловый спирт) и др.;

2). Ядохимикаты, для борьбы с сорняками и вредителями с/х культур:

- хлорорганические пестициды – гексохлоран, полихлорпинен;
- фосфоорганические инсектициды – карбофос, хлорофос, фосфамид;
- ртутьорганические вещества – гранозан;
- производные карбоминовой кислоты (севин).

В зависимости от назначения пестицидов различают:

- инсектициды – уничтожающие насекомых
- акарициды – уничтожающие клещей
- зооциды – уничтожающие грызунов

- фунгициды – уничтожающие грибковые микроорганизмы
- бактерициды – уничтожающие бактерии
- гербициды – уничтожающие растения (сорняки)
- дефолианты - для удаления листьев растений
- репелленты – отпугивающие насекомых (моль, комары)

### 3). Лекарственные средства

#### 4). Бытовые химикаты:

- пищевые добавки (уксусная кислота);
- средства санитарии, личной гигиены и косметики;
- средства ухода за одеждой, мебелью, автомобилем и т.д.;

5). Биологические растительные и животные яды, которые содержатся в различных растениях и грибах (аконит, цикута) животных и насекомых (змеи, пчелы, скорпионы и др.);

6). БОВ, применяемые в качестве токсического оружия для массового уничтожения людей (зарин, иприт, фосген).

### Гигиеническая классификация ядов (Заугольников, 1970)

В основу ее положена количественная оценка токсичности химических веществ, согласно экспериментальным данным по определению их  $CL_{50}$ ,  $DL_{50}$  и ПДК. Согласно этой классификации токсическое вещество можно отнести к определенному разряду токсичности согласно пути поступления в организм

Таблица 1.

Разряды	Ингаляционный путь поступления		Энтеральный
	Степень токсичности веществ	CL, мг/м	
I. Чрезвычайно токсичные	< 1,0	<1,0	< 15
II-III. Высокотоксичные	1-10	<10,0	15-150
IV-V. Умеренно токсичные	11-40	<100,0	151-1500

VI-VIII. Малотоксичные	>40	>100,0	>1500
---------------------------	-----	--------	-------

**Токсикологическая классификация ядов**, где ведется разделение химических веществ по характеру их токсического действия на организм.

Таблица 2.

Общий характер токсического воздействия	Характерные представители
Нервно-паралитическое действие (бронхоспазм, удушье, судороги и параличи)	ФОСы (хлорофос, карбофос и др.), никотин, анабазин, БОВ (V-газы, зарин и др.).
Кожно-резорбтивное действие (местные воспалительные и некротические изменения в сочетании с общетоксическими резорбтивными явлениями)	Дихлорэтан, гексахлоран, БОВ (иприт, люизит), уксусная эссенция, мышьяк и его соединения, ртуть (сулема)
Общетоксическое действие (гипоксические судороги, кома, отек мозга, параличи)	Синильная кислота и ее производные, угарный газ, алкоголь и его суррогаты.
Удушающее действие (токсический отек легкого)	Окислы азота, БОВ (фосген, дифосген)
Слезоточивое и раздражающее действие (раздражение наружных слизистых оболочек)	Хлорпикрин, БОВ (С-S, адасит и др.), пары крепких кислот и щелочей
Психотропное действие (нарушение психической активности – сознания)	Наркотики (кокаин, опий), атропин, БОВ (В-Z), ЛСД – диэтиламид лизергиновой кислоты

### **Классификация ядов по избирательной токсичности**

Эта классификация указывает на основное место в организме токсического поражения.

Таблица 3.

Характер «избирательной токсичности»	Характерные представители
«Сердечные яды» Кардиотоксическое действие – нарушение	Сердечные гликозиды (дигиталис); антидепрессанты (имипрамин,

ритма и проводимости сердца, токсическая дистрофия миокарда	амитриптилен); растительные яды (аконит, черемица, заманиха, хинин); животные яды (тетродотоксин); соли бария, калия, кобальта, кадмия.
«Нервные яды» Нейротоксическое действие – нарушение психической активности, токсическая кома, токсические гиперкинезы и параличи	Наркотические анальгетики, транквилизаторы, снотворные средства; ФОСы; угарный газ; алкоголь и его суррогаты
«Печеночные яды» Гепатотоксическое действие – токсическая дистрофия печени	Хлорированные углеводороды (дихлорэтан и т.д.); ядовитые грибы (бледная поганка); фенолы и альдегиды
«Почечные яды» Нефротоксическое действие – токсическая нефропатия	Соединения тяжелых Me:ртуть, кадмий; этиленгликоль; щавелевая кислота
«Кровяные яды» Гематотоксическое действие – гемолиз, метгемоглобинемия	Анилин и его производные; нитриты; мышьяковистый водород
«Желудочно-кишечные яды» Гастроэнтеротоксическое действие – токсический гастроэнтерит	Крепкие кислоты и щелочи; соединения тяжелых Me и мышьяка

### Вопросы для самопроверки:

1. Предмет и задачи промышленной токсикологии?
2. Понятие о производственных ядах, их источники?
3. Классификация ядов?

## ГЛАВА 2. ДЕЙСТВИЕ ЯДОВ НА ОРГАНИЗМ

**2.1. Представление о теории рецепторов.** Действие яда прежде всего определяется его концентрацией в организме. Токсический эффект определяется концентрацией яда в организме, образовавшейся в результате процессов всасывания, распределения, превращения в выведения веществ.

Для большинства промышленных ядов токсический эффект следует после адсорбции чужеродных веществ на рецепторе и длится до тех пор, пока яд остается на рецепторе.

Теория рецепторов дает представление о сложных механизмах взаимоотношений яда с биологическим субстратом, где рецептор является местом приложения яда.

Исследования механизмов действия целого ряда веществ говорят о том, что между химическими веществами и специфическими для них рецепторами возникают различного типа физико-химические связи.

Одной из разновидностей рецепторов могут быть ферменты. Примером служит взаимодействие фосфорорганических ядов с молекулами фермента ацетилхолинэстеразы (АХЭ), в результате которого яды образуют прочный комплекс, инактивирующий фермент АХЭ, в итоге развивается антихолинэстеразный эффект, специфичный для ФОСов.

АХЭ катализирует гидролиз ацетилхолина (АХ) – химического передатчика (медиатора) нервного возбуждения. Когда медиатор достигает постсинаптическую мембрану происходит передача нервного импульса в синапсе от одного нейтрона к другому, что вызывает деятельность клеток любого органа (мышцы, железы и т.д.).

Молекулы АХ, выполнившие свою медиаторную функцию, должны быть немедленно инактивированы, в противном случае будет нарушена дискретность в проведении нервного импульса. Именно это осуществляет АХЭ, мгновенно гидролизующая АХ.

ФОСы образуют с АХЭ прочное соединение, инактивируя ее основную функцию. В результате возникает токсический эффект, характерный для ФОСов в основном поражающий нервную систему.

Другим примером, подтверждающим, что рецепторами для ядов являются ферменты, может служить механизм биологического действия цианидов (синильная кислота - HCN). В клетках организма имеются центры клеточного

дыхания – митохондрии. В митохондриях протекают ферментативные процессы тканевого окисления (потребления клетками кислорода). Одно из звеньев окислительных реакций тканевого дыхания функционирует благодаря ферменту – цитохромоксидазе (ЦХА), содержащему атомы железа Fe. Синильная кислота взаимодействует с молекулами ЦХА. Тем самым тормозится течение нормального процесса тканевого дыхания, а именно цианиды вызывают парадоксальное явление: в клетках и тканях имеется избыток  $O_2$ , а усвоить его они не могут. Вследствие этого в организме быстро формируется патологическое состояние, известное под названием тканевой, или гистотоксической гипоксии, что проявляется удушьем, тяжелыми нарушениями работы сердца, судорогами, параличами.

Другой разновидностью рецепторов для ядов являются сульфгидрильные или тиоловые группы (-SH) различных макромолекул организма, ферментных и других белковых структур, а также аминокислот. С веществами, содержащими SH-группы, связано проведение нервного импульса, тканевого дыхания, мышечное сокращение, проницаемость клеточных мембран и др. важнейшие функции. Ядами, обладающими избирательным сродством к SH- группам являются тяжелые металлы, такие как:

- 1) ртуть и ее соединения – Hg, Hg Cl<sub>2</sub> ;
- 2) свинец и его соединения – Pb, PbO, PbO<sub>2</sub>, PbO<sub>3</sub>
- 3) мышьяк и его соединения – As, As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, AsH<sub>3</sub>;
- 4) кадмий и его соединения – Cd ,CdO, CdSO<sub>4</sub>;
- 5) сурьма и ее соединения – Sb , SbH<sub>2</sub> .

В результате реакции ионов Me с SH-группами образуются нерастворимые соединения – меркаптиды, что приводит к нарушению течения ряда биохимических процессов, и лежит в основе развития соответствующих отравлений.

Местом приложения (т.е. рецепторами) многих Me являются наиболее реакционноспособные функциональные группы органических соединений: такие,

как сульфгидрильные, аминогруппы, гидроксильные, карбоксильные, фосфорсодержащие. Взаимодействием с тем или иным рецептором клетки обусловлено проявление специфического токсического действия Me. Рецептором для отравляющего угарного газа (СО) служит гемоглобин - протеид эритроцита крови. Угарный газ быстро вступает во взаимодействие с гемоглобином, образуя патологический комплекс карбоксигемоглобин (HbCO), который не способен присоединять к себе кислород. Кровь интенсивно поглощает СО из-за высокого его химического сродства к гемоглобину, СО в 250 раз активнее связывается с гемоглобином, чем кислород с гемоглобином.

Итак, любое химическое вещество для того, чтобы проявить биологическое действие (в том числе и токсическое), должно обладать двумя независимыми характеристиками:

- 1) сродством к рецепторам;
- 2) собственной активностью.

Пример: Сродство СО с гемоглобином во много раз сильнее, чем сродство  $O_2$  с гемоглобином, так как диссоциация (карбоксигемоглобина в 3500 раз медленнее, чем диссоциация оксигемоглобина  $HbO_2$ .

Максимальный эффект от яда, поступившего в организм, может достигаться и тогда, когда вещество связывается лишь с небольшой частью рецепторов. Также важное значение в токсическом эффекте играет скорость образования комплексов яда с рецептором. Это нередко бывает важнее, чем степень насыщения рецепторов ядом.

**2.2. Воспалительные и аллергические реакции.** Промышленные яды могут вызывать любой патологический процесс: воспаление, дистрофию, лихорадку, аллергию. Отдаленными последствиями действия яда являются опухолевый процесс, нарушения в развитии плода и повреждение наследственного аппарата клетки.



**Воспалительные реакции.** Развитие различных видов патологии в организме обусловлено конкурентными отношениями между эндогенными и экзогенными химическими веществами со сходным строением. Замещая эндогенные вещества или вытесняя их из природных соединений, экзогенный конкурент нарушает нормальное течение биохимических реакций. Эти процессы происходят как при местном (наружном) действии промышленных ядов, так и при поступлении ядов во внутрь организма.

Воспаление – наиболее распространенная и хорошо заметная реакция организма. Хорошо растворимые в воде или жирах реакционноспособные вещества вызывают воспаление непосредственно в точке приложения – коже, слизистых глаз, верхних дыхательных путях и пищеварительном тракте (сильные кислоты, щелочи, соли тяжелых Me, нитрогазы, хлор).

Воспалительные процесс дыхательных путей вызываемый удушающими газами характеризуется нарушением проницаемости сосудов, экссудацией, приводящей к отеку легких. Экссудация – процесс перемещения плазмы крови, содержащей форменные клетки крови, из мелких вен и капилляров в окружающие ткани и полости организма. Такая реакция экссудации и отека легких наблюдается при отравлении окислами азота, аммиаком, фосгеном.

При отравлении тяжелыми Me развивается фиброзный экссудативный процесс в толстом кишечнике. Фиброз – разрастание соединительной ткани, происходящей на исходе воспаления.

Длительное воздействие небольших концентраций раздражающих газов, паров или пылей твердых соединений постепенно приводит к развитию токсического пневмосклероза (аммиак, нитрогазы, кремний, асбест, некоторые Me). Пневмосклероз – уплотнение ткани легкого из-за гибели клеток альвеол легких вызванной воспалительным процессом.

Воспаление с последующим развитием цирроза печени вызывают мышьяк, фосфор, хлорированные углеводороды, селен, свинец. Цирроз – разрастание

фиброзной ткани, сопровождающейся перестройкой его структуры и сморщиванием (ц. печени, легкого).

Многие высокоактивные хим. агенты вызывают острое воспаление с некротическими изменениями в тканях. Некроз – омертвление ткани. Некроз кожи и слизистых оболочек развивается при попадании на них таких сильно раздражающих пром.ядов, как фенол, нафтолы (фенолы нафталинового ряда), известь, карбамид кальция. Соли Cr и Ni вызывают изъязвление слизистой оболочки носа и прободение носовой перегородки. Некротические изъязвления в виде разного рода дистрофий в почках, печени, миокарде, головном и спинном мозге обнаруживаются при многих острых и хронических интоксикациях. Дистрофия – общее название нарушения тканевого (клеточного) метаболизма.

Воспаление может быть следствием не только непосредственного контакта яда с клеткой, но и результатом рефлекторных воздействий яда на рецепторы, расположенные в тканях, в частности, на хеморецепторах сосудистой системы.

Типичную неинфекционную лихорадку, сопровождающуюся резким повышением температуры тела, можно наблюдать при вдыхании быстро окисляющихся на воздухе паров некоторых Me (Си, Hg, Co, Ni, Sb, Pb, F, Ag, Cd, MgO, электросварочный аэрозоль, особенно Zn, ZnO - литейная лихорадка).

Механизм литейной лихорадки заключается в проникновении высокодисперсных паров окисей Me в глубокие дыхательные пути, где они денатурируют белки клеток легочных альвеол. Всасывание ставших чужеродными для организма этих белков вызывает асептическую лихорадку (реакция на чужеродный белок). Асептический – обеззараженный. т.е. не связанный с присутствием болезнетворных микроорганизмов.

**Аллергические реакции.** Многие химические вещества могут быть причиной заболеваний сходных по клиническим признакам для различных ядов, но не имеющих связи с их общетоксической активностью. Это – заболевания аллергической природы. В настоящее время насчитывается несколько тысяч

простых химических веществ и несколько сот тысяч сложных органических соединений, способных вызывать аллергию.

Промышленные экзоаллергены могут проникать в организм обычными путями через дыхательные пути и пищеварительный тракт, кожу и слизистые.

Аллергены - вещества, способные повышать реактивность организма при повторных воздействиях на него. Аллергенами являются как неорганические вещества (Co, Ni, As, Cr, Be и их соединения, так и органические (венилкарбазол, винилпиридин, аминазин, формальдегид, скипидар, канифоль и др.). Наиболее сильными аллергенами из числа органических веществ являются диамины (уреол), нафтиламины, аминофенолы, нитробензолы, аминобензолы, диизоцианаты.

Аллергены образуют в организме комплексные соединения с различными протеинами, образуя антигены. При первичном воздействии аллергенов происходит сенсibilизация организма – повышение чувствительности к аллергену. Аллергены, вступая в цепную реакцию с элементами клеток, участвующих в иммуногенезе, вызывают образование специфических для них антител.

При повторном воздействии того же аллергена, в результате реакции «антиген-антитело» образуются продукты, обладающие токсическим действием, особенно на форменные клетки крови (гранулоциты, тромбоциты), кроветворные органы и соединительную ткань (тучные клетки).

При повреждении клеток (особенно тучных) из них высвобождаются высокоактивные биологические вещества (гистамин, серотонин, ацетилхолин, гепарин), которые создают аллергическую реакцию организма.

Аллергическая реакция может проявиться в самых разнообразных формах: ангионевротический отек, бронхиальная астма, лейкопения, анемия, гепатит, крапивница, токсикодермия, чаще возникает профессиональный аллергический дерматит или экзема.

Некоторые вещества обладают способностью сенсibilизировать кожу к действию солнечных лучей, точнее к УФ-лучам. Фотосенсibilизирующим действием обладают каменноугольная смола, головакс, антрацен, нафтолы, производные нафталина и дифенила.

Различают две клинические формы профессиональных алергозов:

1). Первично алергическую (неинфекционную), развивающуюся впервые у здоровых людей.

2). Вторичную (инфекционно-алергическую), развивающуюся на основе предшествующих воспалительных заболеваний бронхо-легочного аппарата или кожного покрова.

Основное значение при первичной форме имеет химическая, при вторичной – бактериальная сенсibilизация.

Химическая алергия может протекать как реакция немедленного типа (бронхиальная астма, астмоидный бронхит, крапивница, ринит, конъюнктивит, отек Квинке (кожа) или реакция замедленного действия (дерматит, экзема).

У больных дерматитом возможна общая алергическая реакция типа анафилактического шока при приеме этих веществ внутрь.

Пороговые дозы, вызывающие общетоксический и алергический эффекты, обычно не совпадают. Большая доза алергена скорее вызовет подострую или хроническую интоксикацию, чем сенсibilизацию. Например, хромовая экзема распространена у цементщиков (содержание Cr в цементе не превышает 0,001 — 3 мг %) и почти никогда не встречается у рабочих заводов хромовых соединений, где действующие на человека концентрации значительно выше.

### **2.3. Действие ядов на различные системы органов.**

**Нервная система.** Любая интоксикация сопровождается в той или иной степени изменениями в нервной системе и ее высшего отдела - коры больших полушарий мозга. Но среди химических веществ можно выделить группу агентов, обладающих избирательным нейротропным действием.

По направленности первичного влияния яда на нервную систему можно выделить 4 типа действия:

1). Неспецифическое (неэлектролитное, наркотическое) действие. Наркотическое действие органических растворителей обусловлено их способностью легко проникать в нервные клетки;

2). Специфическое поражение нервных клеток, основанное на химическом взаимодействии яда с биологическим субстратом. Токсический эффект прямого повреждающего воздействия на нервную клетку, основанный на химическом взаимодействии с биологическим субстратом,

3). Специфическое блокирование медиаторного обмена;

4). Вторичное действие, обусловленное местным и общим нарушением кровообращения или состоянием гипоксии. Уменьшение доставки кислорода нервной ткани вызывают яды, нарушающие газообмен в легких (удушающие и раздражающие), блокирующие транспорт кислорода крови (метгемоглобинообразователи, окись углерода) или утилизацию его тканями (цианиды, азид натрия).

Остро наступающее расстройство мозговой деятельности при легких интоксикациях исчезает сравнительно быстро, что связано с высокой пластичностью мозга. При определенной длительности и силе воздействия яда функциональные изменения мозга могут приобрести стойкий характер. Развивается органическое поражение различных отделов нервной системы: подкорковых, коры, спинного мозга, периферических нервов.

Наиболее общей реакцией на повторное воздействие нейротропных веществ является синдром вегетативно-сосудистой дистонии, что в начальных стадиях отравления: лабильность пульса, покраснение кожи, гиперфункция щитовидной железы. При более продолжительном воздействии ядов астено-вегетативный синдром характеризуется утомляемостью, сонливостью, нарушением функции различных систем организма. При сильных отравлениях развивается астено-органический синдром и энцефалопатия: поражение стволовых отделов

головного мозга оптико-вестибулярного аппарата, головные боли, эмоциональная неустойчивость, нарушение интеллекта, психотические состояния.

Картина поражения головного мозга при тяжелых интоксикациях характерна при отравлениях тетраэтилсвинцом, ртутью, хлорированными углеводородами, бензолом, бензином, цианидами и др. Невриты и полиневриты с болями по ходу нервов, порезами и параличами наблюдаются при отравлениях свинцом, медью, гранозаном, таллием, мышьяком, бромэтилом.

**Дыхательная система.** Поражения органов дыхания вызывают газы и пары раздражающих веществ и разнообразные пыли. Локализация патологического процесса зависит от коэффициента растворимости газов и паров в воде и дисперсности частиц пыли.

Хорошо растворимые в воде яды и крупные частицы пыли поражают преимущественно верхние дыхательные пути. Плохо растворимые яды и мелкие частицы пыли проникают в глубоко расположенные отделы дыхательной системы и повреждают бронхиолы и ацинусы.

При остром отравлении хлором, аммиаком, сернистым ангидридом преобладает клиническая симптоматика типа ринита, ларинготрахеита, бронхита.

Диметилсульфат, фторокись бериллия, кадмий, ванадий, марганец, фосген, окислы азота вызывают бронхит и токсический отек легких. Токсический отек легких одно из самых тяжелых и опасных проявлений острой интоксикации раздражающими газами и парами, требующее немедленного вмешательства врача. Основные симптомы – одышка, цианоз (ткани темно-синего цвета) слизистых оболочек, иногда сухой кашель, влажные хрипы в нижних отделах легких, тахикардия (учащение). Для токсических бронхитов и пневмоний характерна внезапность начала, быстрота развития клинических явлений, большая выраженность раздражения верхних дыхательных путей, выражены общие явления интоксикации (одышка, нередко кровохаркание).

Длительное воздействие раздражающих веществ на верхние дыхательные пути ведет к хроническим катарам (ОРЗ), возможно изъязвление и прободение носовой перегородки.

Длительное воздействие раздражающих веществ и агрессивных пылей на легочную ткань ведет к развитию токсического или пылевого пневмосклероза (склероз – уплотнение тканей), сочетающегося с эмфиземой (аммиак, окислы азота, пыль кремниевая, железная, алюминиевая, бариевая и др.) Эмфизема – снижение кровообращения легких.

Раздражающие вещества разрушают мерцательный эпителий слизистой оболочки, что приводит к скоплению секрета и последующему присоединению инфекции. Для пылевого пневмосклероза наиболее распространенной формой является силикоз, приводящий нередко к инвалидности рабочих. Он вызывается вдыханием пыли, содержащей свободную двуокись кремния. Разновидностями силикатозов являются асбестоз, талькоз и др.

**Сердечно-сосудистая система.** Поражение ССС при отравлениях промышленными ядами проявляется в вегетативно-сосудистой дисфункции, дистрофии миокарда, очаговых органических поражениях. Эти нарушения развиваются при многих интоксикациях, особенно нейротропными ядами. Для одних форм отравления характерна гипертензивная реакция (свинец), для других – гипотоническое состояние (тетраэтилсвинец, гранозан). Некоторые этиленовые углеводороды вызывают спазм периферических сосудов (симптом «мертвого пальца»), для эфиров азотистой кислоты характерен быстрый сосудорасширяющий эффект, ведущий к резкой гипотонии.

Дистрофия миокарда нередко при отравлениях соединениями фосфора, мышьяка, динитробензола, эфирами фосфорной кислоты. Дистрофия миокарда возникает при отравлении ядами, вызывающими гипоксию и нарушение электролитного баланса

(амидо- и нитросоединения бензола, окись углерода, мышьяковистый водород, фенилгидразин). Растворимые соли бария оказывают на миокард действие,

подобное препаратам наперстянки (слабость, тошнота, рвота, неправильный пульс). Известны инфарктоподобные изменения на ЭКГ при отравлении окисью углерода.

Бензол, органические соединения ртути, свинец вызывают жировую дистрофию кровеносных сосудов. Мышьяк обладает выраженным капилляротоксическим действием, вызывая паралич капилляров и увеличение их проницаемости. Свинец, сероуглерод, фториды и окись углерода обуславливают стимуляцию атеросклероза. Пентахлорнитробензол вызывает утолщение мышечной оболочки сосудов. Соединения кобальта избирательно действуют на сосуды миокарда, вызывая их дегенерацию.

**Система крови человека.** Многие острые интоксикации промышленными ядами сопровождаются неспецифическими изменениями в составе крови: лимфопенией, эозинопенией, гранулоцитозом. Есть яды, обладающие специфическим действием на гемопоэз и форменные элементы крови.

Часто встречающимся проявлением токсического поражения системы крови является нарушение гемопоэза, проявляющееся в лейкопении, тромбоцитопении и анемии (длительное отравление бензолом и его гомологами). Сначала прогрессируют лейкопения и тромбоцитопения, позже анемия. Более выраженная форма интоксикации характеризуется стойкой анемией с жировым перерождением красного костного мозга.

Особое место среди токсических анемий занимает свинцовая анемия, в основе которой лежит нарушение синтеза гемоглобина, в эритроцитах снижается содержание гемоглобина. Это встречается также при отравлениях бензолом, мышьяковистым водородом, сероуглеродом.

Специфическим свойством блокировать гемоглобин обладают карбоксигемоглобинообразователи (угарный газ) и метгемоглобинообразователи (амидо- и нитросоединения бензола, нитрит натрия). Тяжесть интоксикации зависит от количества образовавшегося в крови мет- и карбоксигемоглобина. Например, при содержании в крови 10 % карбоксигемоглобина возникает



некоторое снижение работоспособности, при 30 % - возбуждение, спутанность сознания, головная боль, при 60-70 % - потеря сознания.

Многие промышленные яды снижают иммуноустойчивость организма, что наблюдается по изменениям в крови, например, по уменьшению фагоцитарной активности лейкоцитов, титра антител и других иммунологических показателей.

**Эндокринная система.** Воздействие промышленных ядов на организм человека приводит к нарушению функций половых желез. Некоторые яды избирательно повреждают островковый аппарат поджелудочной железы (хлорфеноскиуксусная кислота), корковое вещества надпочечников (некоторые галогенопроизводные углеводороды, тетрабутиловая и хлорфеноксиуксусная кислоты), ткани щитовидной железы (цианиды, роданиды, амины угольной и тиоугольной кислот). Интоксикация тиурамом, амитролом и динилом сопровождается чрезмерным усилением функции щитовидной железы.

**Пищеварительная система.** Промышленные яды могут вызывать нарушение функции пищеварительного тракта, непосредственно воздействуя на слизистую оболочку при заглатывании.

Некоторые металлы откладываются в слизистой оболочке ротовой полости, особенно десен, и окрашивать ее в голубовато-серый цвет (серебро, висмут, свинец, ртуть, сурьма). Часто при этом появляется металлический привкус во рту, припухлость, покраснение и кровоточивость десен, стоматит, иногда язвенно-некротические поражения слизистой оболочки рта при тяжелых отравлениях бензолом.

Вдыхание некоторых ангидридов неорганических кислот и паров органических кислот вызывает разрушение зубов и способствует развитию кариеса. Серьезную опасность для зубов представляют соединения фтора и фосфора.. для профессионального кариеса более типична локализация в области шеек передних зубов, где чаще застревает пыль. Раньше поражаются передние зубы, позже – нижние.

Явления гастрита, нарушение секреции, диспепсические явления (несварение) наблюдаются при отравлениях тринитротолуолом, селеном, органическими растворителями, окислами азота, цинком, хромом. Выраженное местное раздражающее действие на слизистую оболочку желудка и кишечника оказывают тяжелые Ме, сероуглерод, бромиды, йодиды. При отравлениях ртутью, мышьяком, сурьмой, кадмием чаще появляется понос, для отравлений свинцом, фторидами, цинком, селеном более типичны запоры.

Значительная часть промышленных ядов обладает способностью избирательно поражать печень, что позволяет говорить о специфическом гепатотропном действии. К числу гепатотропных ядов относятся хлорированные и бромированные углеводороды, хлорированные нафталины, нитропроизводные бензола, эфиры азотной кислоты, стирол и его производные, соединения фосфора и селена, сурьма, мышьяк, гидразин и его производные.

Острые, легкие и тяжелые поражения печени проявляются в виде дистрофических изменений паренхимы разной степени выраженности. Первое и наиболее частое проявление острого поражения печени – боль в правом подреберье в сочетании с диспепсическим и астено-вегетативным синдромом. При тяжелых поражениях резко выраженная желтуха, данные функциональных проб при этом сходны с таковыми при болезни Боткина.

**Мочеполовая система.** Поражение почек типа токсического нефроза с явлениями почечной недостаточности имеют место при остром отравлении хлорпроизводными углеводородов, свинцом, сулемой, скипидаром, этиленгликолем и его эфирами. Одним из проявлений острого отравления амидопроизводными бензола может быть гемморагический цистит. Хроническое отравление солями бария сопровождается дизурией, а скипидаром – дизурией и гематурией.

Некоторые интоксикации, особенно хронические, вызывают серьезные расстройства половой функции. Бензол и его производные, свинец, окись углерода, сероуглерод, хлоропрен, сурьма, некоторые пестициды вызывают

нарушение менструального цикла. Нарушение сперматогенеза (азоспермия) наблюдается при хроническом отравлении алкоголем, свинцом, мышьяком. Снижение потенции и либидо характерны для интоксикации окисью углерода, свинцом, мышьяком. Изменения половой функции у мужчин выявлены при контакте с марганцем, хлоропреном и борной кислотой.

**Костная система и ее придатки.** Выраженное системное поражение костно-суставного аппарата описано при флюорозе – окаменелость костей, обызвествление связок (HF, соли фтористоводородной кислоты, криолит, суперфосфаты: в электролизных цехах (Al)) . Отравление солями бария, вытесняющими из костей фосфор и кальций, может привести к значительному остеопорозу. Разрежение костной ткани, обнаружено также при хроническом отравлении солями кадмия (при этом появляются поперечные борозды на лопатках, бедренных, тазовых и большеберцовых костях.

При отравлении желтым фосфором поражается нижняя челюсть, при хроническом отравлении свинцом у детей страдают зоны метафизарного роста костей.

Проявления интоксикации на коже и ее придатках не исчерпываются уже названными выше воспалительными и аллергическими реакциями. Действие некоторых промышленных ядов влечет за собой гиперпигментацию открытых или подвергшихся трению одеждой частей кожи (продукты переработки нефти, каменноугольная смола, соли плавиковой кислоты). Контакт с тринитротолуолом и динитрохлорбензолом со временем приводит к окрашиванию кожи ладоней, подошв ног и ногтей в желтый цвет. Серебро, накапливаясь в коже и слизистых оболочках, окрашивает их в аспидно-серый цвет (аргирия). Гидрохинон и некоторые его эфиры обесцвечивают значительные участки кожи, некоторые его эфиры обесцвечивают значительные участки кожи, вызывая лейкодерму. Повышенная ломкость и деформация ногтей встречается у работающих с известью, карбидом кальция, 2,4-динитрофенолом. Никель и цемент вызывает сильный зуд кожи. При работе с некоторыми

веществами развивается гиперкератоз или усиленно выпадают волосы (антрацен, каменноугольная смола, хлоропрен, тринитротолуол, динитрохлорбензол, соединения таллия).

**2.4. Тератогенное, мутагенное и канцерогенное действие ядов.** К последствиям интоксикации промышленными ядами, имеющими многомесячный или даже многолетний латентный период, эмбриотропное или тератогенное действие, мутагенное действие и канцерогенное действие.

**Тератогенное действие.** Эмбрион не способен реагировать на патогенные факторы приспособительными процессами, поэтому любое воздействие вызывает в его тканях нарушения, начиная с обменных нарушений и кончая гибелью тканевых элементов. Появляются стойкие нарушения в формировании органов, т.е. возникают пороки развития или уродства.

Чувствительность плода зависит от срока беременности. Наиболее уязвимы эмбрионы млекопитающих в первые 2 месяца беременности. Основным признаком критического периода является высокая чувствительность зародыша к действию внешних агентов. В эмбриогенезе человека периоды отмечаются на 1-2-й и 3-6-й неделях беременности, т.е. во время имплантации и плацентации эмбриона.

Многие промышленные яды вызывают снижение плодовитости животных, гибель плодов или нарушение внутриутробного развития. Диметилдиоксан задерживает формирование плаценты, формальдегид угнетает синтез нуклеиновых кислот у плодов и в плаценте. У женщин, подвергавшихся воздействию паров бензина, бензола, а также ртути и свинца, наблюдали преждевременные роды, самопроизвольные выкидыши, мертворождения. Известна повышенная смертность детей до 1 года у работниц свинцового производства. У работниц табачных фабрик уменьшено число беременностей, чаще встречаются выкидыши. Хроническая интоксикация гранозаном отражается на умственном и физическом развитии потомства.

**Мутагенное действие.** Контакт с различными химическими соединениями может иметь генетические последствия. На сегодняшний день известны несколько сот мутагенов более активных чем ионизирующая радиация.

В некоторых случаях обнаруживается корреляция между общей токсичностью вещества и его мутагенными свойствами (фторорганические эфиры, производные дитиокарбаминовой кислоты, некоторые гетероциклические соединения). Замечена также корреляция между мутагенной и аллергенной активностью.

Мутагенное действие на культуры клеток оказывают такие вещества как алдрин, аминоптерин, гексаметилентетрамин, гексахлоран, ДДТ и др.

Наиболее полные сведения о генетической опасности промышленных ядов можно получить в опытах на мышах с наблюдением за потомством 3-х поколений. Одни мутагены более опасны для самок, другие – для самцов: 1,2-дихлорэтан сильнее влияет на женские половые клетки, формальдегид – на мужской сперматогенез.

В настоящее время доказана генетическая опасность для потомства млекопитающих следующих химических веществ: этиленамина, ртути, альфа-нафтилфенолов, азотистого иприта, триэтиленмеламина, диэпоксидбутана, некоторых хлорорганических пестицидов, алкилалкансульфонатов, соединений свинца, бензола, толуола, уретана.

**Канцерогенное действие.** У ряда алкилирующих веществ обнаружена корреляция между мутагенным и канцерогенным действием. Среди известных в настоящее время канцерогенов лишь немногие встречаются в природе в естественном состоянии (некоторые Me, канцерогены растительного происхождения). Большинство химических канцерогенов – искусственные органические соединения, произведенные человеком.

Для проявления канцерогенного эффекта не требуется постоянного воздействия канцерогенов до самого появления опухоли. Опухоль может развиваться у людей много времени спустя после последнего контакта с

канцерогенным веществом. Сложно выявить связь между конечным результатом и дозой. Действие очень малых доз тоже не проходит бесследно, т.к. оно может суммироваться и приводить к тому же результату.

Немалую опасность представляют коканцерогены. На фоне коканцерогенов подпороговая доза канцерогена провоцирует злокачественный рост. Коканцерогенным действием обладают многие фиброгенные пыли, которые усиливают депонирование в легких непрофессиональных канцерогенов (курение).

В зависимости от силы действия и реальной опасности для человека Л.М. Шабад (1973) предлагает разделить канцерогены на 4 группы:

- 1) вещества, канцерогенная активность которых доказана не только в опытах на животных, но и при наблюдениях на людях (бета-нафтиламин, бензидин, 4-аминодифенил и бенз-(а)-пирен);
- 2) вещества, вызывающие злокачественные новообразования у большинства подопытных животных (80-100 % случаев) и в короткие сроки (4-6 мес.), их число не превышает несколько десятков (ПАУ, аминоказосоединения, флюорены, нитрозамины, афлотоксины);
- 3) вещества, канцерогенность которых установлена на животных, но в 20-30 % случаев и в более поздние сроки (к концу жизни) - (дициклогексиламин);
- 4) вещества, сомнительные в канцерогенном отношении, экспериментальные данные по которым противоречивы или их недостаточно.

Многие из известных канцерогенов являются универсальными тератогенами. Известно, что воздействие некоторых канцерогенных веществ во время беременности приводит к развитию опухолей потомства.

Подавляющее большинство профессиональных опухолей составляют рак кожи, легких, мочевого пузыря. Мышьяковый рак кожи локализуется преимущественно на ладонях, пальцах, подошвах, но редко на тыле кистей, в подмышечных впадинах, в складках заднего прохода. Сажевый «рак трубчиста» поражал чаще всего кожу мошонки. Развитию дегтярного и пекового рака кожи

предшествуют обычно хронические дерматиты, нарушения пигментации, появление бородавок и папиллом. Рак легких чаще всего встречается при асбестозе. Связь силикоза со злокачественным перерождением не доказана.

Большинство случаев профессионального рака возникает после длительного воздействия химических канцерогенов, латентный период при этом исчисляется годами и десятилетиями.

### **Вопросы для самопроверки:**

1. Представление о теории рецепторов?
2. Воспалительные и аллергические реакции?
3. Действие ядов на различные системы органов?
4. Тератогенное действие ядов?
5. Мутагенное действие ядов?
6. Канцерогенное действие ядов?

## **ГЛАВА 3. ПРИВЫКАНИЕ ОРГАНИЗМА К ПРОМЫШЛЕННЫМ ЯДАМ**

**3.1. Фазы хронического воздействия вредных веществ.** Длительное воздействие малых доз (концентраций) вредных веществ вызывает фазовые реакции физиологических систем организма.

Реакцию организма на хроническое воздействие химического фактора при привыкании к нему можно разделить на 3 фазы:

- I. Фаза первичных реакций.
- II. Фаза развития привыкания.
- III. Фаза срыва привыкания и выраженной интоксикации (фаза не обязательна).

**I. Фаза первичных реакций** – это период поисков путей адаптации организма к изменившимся условиям внешней среды.

Раньше всего возникают изменения функций и структуры щитовидной железы, которые затем нормализуются, при этом возникают изменения в других органах.

В первой фазе происходит активизация систем, осуществляющих биотрансформацию яда, повышается активность симпатического отдела нервной системы, в тоже время наблюдается снижение резистентности организма к факторам внешней среды. На производстве этот период может длиться несколько лет. При этом малая клиническая симптоматика сочетается с повышенной возбудимостью нервной системы, а часто – активизацией щитовидной железы.

**II. Вторая фаза развития привыкания** характеризуется уменьшением реакции на воздействие. Внешне – это фаза благополучия организма. Во время нее происходит тренировка приспособительных механизмов и достигается максимум привыкания. Поддержка этого состояния достигается напряжением температурно-защитных механизмов. Поэтому могут развиваться сдвиги функций ряда систем и органов, патологические явления.

Привыкание может быть нарушено усилением действующего фактора (увеличение концентраций и т.д.) или действием другого агента, требующего других приспособительных механизмов.

Длительность фазы привыкания может быть короткой в случае острых и надострых отравлений. При хронических отравлениях состояние привыкания может длиться годами.

**III. Третья фаза – выраженной интоксикации** не является обязательной. Она связана со срывом привыкания, который ведет к патологии. Пониженная чувствительность к вредному веществу, которое вызвало привыкание, переходит в повышенную чувствительность к нему.

Третья фаза выраженной интоксикации характеризуется наличием симптомов, специфичных для действующего яда. Фаза привыкания, как правило, прерывается периодами интоксикации, а затем полностью переходит в 3-ю фазу выраженной интоксикации. Это связано с ослаблением компенсаторно-защитных механизмов либо вследствие перенапряжения (при сильной интенсивности воздействия, либо вследствие заболевания, переутомления).



Привыкание к промышленным ядам отличается от адаптации к условиям внешней среды, с которыми организм встречался в течение эволюции. Приспособление к факторам, порожденным деятельностью человека, требует не только напряжения адаптационных процессов, но и выработки новых адаптационных механизмов.

**3. 2. Состояние неспецифически повышенной сопротивляемости (СНПС).** В ряде случаев при привыкании к ядам повышается сопротивляемость организма и к другим факторам, имеющим совершенно иную физическую природу. Такое явление – повышение резистентности к одним агентам после повторного воздействия других – ранее было известно при закаливании, при мышечной тренировке, при приеме витаминов.

СНПС организма выявляется, как правило, в тех случаях, когда необходимо напряжение компенсаторно-защитных механизмов. Оно выражается двояким образом:

- а) в виде повышенной устойчивости к дополнительным нагрузкам
- б) в виде более быстрой нормализации развившихся сдвигов.

СНПС при привыкании может выявиться на системном, органном, тканевом и клеточном уровнях, как по отношению к действию слабых, так и чрезвычайно сильных раздражителей.

Например, при привыкании к ацетону нагрузки на ССС вызывают у кролика меньше, чем в норме, изменения частоты сердцебиения и дыхания. Воздействия стрессорного характера у привыкших к ядам крыс сопровождаются меньшими, чем у непривыкших, изменениями состояния нервной системы.

Развитие СНПС при привыкании к ядам сопровождается повышением термостабильности организма, его мышечной работоспособности, иммунологической активности и устойчивости к инфекциям.

Одна из форм проявления СНПС, имеющая особое значение для промышленной токсикологии – *перекрестное привыкание*, т.е. повышение

устойчивости к действию одних химических веществ при привыкании к другим. Перекрестное привыкание возможно по отношению и к органическим и к неорганическим веществам и на низком (пороговом) и на высоком (смертельном) уровнях токсичности.

Возможно перекрестное повышение устойчивости к острым воздействиям в результате привыкания к хроническому. Например, в хронических опытах при привыкании к толуолу или бензину у крыс увеличивается резистентность к наркотическому эффекту этанола и уменьшается количество гибелей от его смертельных концентраций.

Повторные инъекции небольших доз соединений ртути увеличивают устойчивость и уменьшают гибель при введении смертельных доз кадмия и индия. Предварительное введение индия снижает процент смертельных исходов после отравления кадмием и свинцом, а предварительное введение марганца уменьшает летальность от смертельных доз кадмия, меди, индия.

Однако известен обратный эффект. Кадмий, ртуть и марганец, введенные предварительно повышают чувствительность к действию цинка.

При СНПС общие механизмы защиты создают готовность организма к разнообразным воздействиям. Отсутствие каких-либо воздействий (жизнь под «стеклянным колпаком») лишает организм сопротивляемости и обрекает его на гибель. Однако наличие СНПС совсем не означает полного благополучия организма. При привыкании к ядам нередко можно обнаружить наряду с повышенной устойчивостью к повреждающим факторам также и признаки патологии. Так у мышей при привыкании ЦНС к действию хлорированных углеводов развивалась СНПС, но на вскрытии была обнаружена жировая дистрофия печени.

СНПС не всегда сопутствует развитию привыкания к ядам. Отсутствие СНПС возможно из-за жесткого режима воздействия, ведущему к «срыву» привыкания.

Таким образом, СНПС часто бывает спутником привыкания. Наличие СНПС при длительном или повторном контакте с химическим фактором указывает на привыкание организма к действию этого фактора. Однако если привыкание происходит в чрезмерном напряжении организма, СНПС может отсутствовать.

**3.3. Привыкание к ядам в различные возрастные периоды.** Способность привыкания к воздействию промышленных токсических агентов в разные возрастные периоды различна.

Молодой, еще не сформировавшийся организм не обладает нужным уровнем функциональной готовности к действию повреждающих факторов, что делает его уязвимым.

В подростковом возрасте отмечается повышенная (в 2-10 раз большая), чем у взрослых, чувствительность к воздействию токсических промышленных веществ. В эксперименте на животных выявлено, что привыкание у молодых особей развивается труднее, чем у взрослых.

В пожилом возрасте вновь ухудшается адаптационная способность. Однако снижение адаптации в старости происходит постепенно и, тем медленнее, чем выше был уровень развития привыкания в течение предыдущих лет. Устойчивость к воздействию ядов, к которым уже было выработано привыкание, может сохраняться довольно долго.

**3.4. Привыкание при комбинированном и комплексном воздействии.** Привыкание к комбинированному воздействию различных веществ не сильно отличается от привыкания к одному яду, если это воздействие однонаправлено (т.е. сходная доза или концентрация). Однако, столкновение организма сразу с несколькими ядами требует большего напряжения адаптивных механизмов, затрудняет привыкание, укорачивает его продолжительность и ускорит срыв.

При повторном комбинированном одновременном воздействии физического и химического факторов будет играть соотношение силы раздражителей. Например, сильный шум препятствует привыканию к СО.

Важное значение имеет сила воздействия разных факторов и особенно сила наиболее опасного из них.

Одни и те же химические вещества в зависимости от пути введения воздействуют на разные рецепторные поля. Пути поступления определяют характер и скорость всасывания, превращений и выделения из организма. При комплексном поступлении веществ на пороговом уровне (ПДК) развитие, привыкания ускоряется.

При исследовании действия метилового и этилового спиртов, формальдегида, циклогексана, бензола, ацетона, бензина и др. оказалось, что воздействие этих веществ в малых дозах (концентрациях) при комплексном поступлении каждого из них в организм, приводит к ускорению привыкания.

Таким образом, при учете токсического эффекта ядов, в случае их поступления в организм, наблюдается эффект суммации.

### **Вопросы для самопроверки:**

1. Фазы хронического действия вредных веществ?
2. Состояние неспецифической сопротивляемости?
3. Привыкание к ядам в различные возрастные периоды?
4. Привыкание при комбинированном воздействии?

## **ГЛАВА 4. КОМБИНИРОВАННОЕ ДЕЙСТВИЕ ЯДОВ**

**4.1. Токсический эффект при комбинированном воздействии вредных веществ.** Различают несколько видов воздействий вредных веществ на производстве.

1). Однократное совместное действие. При этом воздействии вредные компоненты действуют на одну и ту же систему рецепторов.

2). Независимое совместное действие. При этом типе воздействия компоненты действуют на различные рецепторы так, что получаемые эффекты не связаны друг с другом.

3). Синергическое и антагонистическое совместное действие.

4). Комплексное комбинированное воздействие промышленных ядов. В связи с нарастающим загрязнением вредными веществами окружающей среды этот вопрос приобретает большую актуальность.

**Однократное (острое) комбинированное воздействие ядов.** Токсический эффект при комбинированном воздействии нескольких ядов в остром эксперименте наиболее изучен, как на животных, так и на людях.

Например, в опытах на подопытных животных при комбинированном воздействии углеводородов (бензин и его ингредиенты) выявилось суммирование эффектов; ароматических углеводородов (бензол и толуол, толуол и ксилол, бензол и ксилол) эффекты суммации встречаются чаще.

Аналогичный эффект суммации наблюдался на людях при воздействии бензола и некаля, ацетона и фенола, циклогексана и бензола, фенола и ацетофенола.

Эффект суммации характерен не только для веществ наркотического действия. Часто он наблюдается у раздражающих газов: хлора и окислов азота, окислов азота и сернистого газа, сернистого газа и аэрозоля серной кислоты. Дурно пахнущие и раздражающие вещества действуют по типу простого суммирования.

Для веществ не относящихся ни к наркотикам, ни к раздражающим однозначных выводов сделать нельзя. Но, например, для ФОСов зарегистрировано суммирование эффектов (хлорофос и тиофос, хлорофос и фосфамид).

Однако в промышленной токсикологии нередки случаи и синергического действия вредных веществ.

Механизмом этих эффектов может быть торможение одним веществом процессов биотрансформации другого вещества (например торможение ферментной системы, которая осуществляет его детоксикацию).

Например: хлорофос и карбофос, хлорофос и метафос. карбофос и тиофос при совместном действии вызывают эффекты превышающие простую сумму эффектов, т.к. здесь происходит подавление холинэстеразы одним веществом и торможение вследствие этого детоксикации другого.

Синергический эффект наблюдался и при совместном воздействии хлорированных углеводородов ( $\text{CCl}_4$  и этилендихлорид; СО и бензол).

Наиболее изученным в промышленной токсикологии является сочетанное воздействие СО с другими ядами. Синергический эффект установлен при одновременном однократном воздействии окиси углерода и тетраэтилсвинца, СО и адреналина, СО и цианидов, СО и этилового спирта.

Синергические эффекты зарегистрированы при комбинированном воздействии озона ( $\text{O}_3$ ) с аэрозолем серной кислоты,  $\text{O}_3$  с окислами азота.

Комбинированное воздействие СО и окислов азота (встречается при электросварочных работах, взрывных работах, при работе ДВС) – дает синергические эффекты.

Однако на практике существует и антагонистические действия промышленных ядов, т.е. когда результат сочетанного воздействия оказывается менее ожидаемого, чем суммационный. Такое действие известно для  $\text{SO}_3$  и  $\text{Cl}_2$ ,  $\text{SO}_2$  и аммиака, аммиака и СО - этот эффект происходит за счет химических реакций между веществами и образованием малотоксичных соединений.

Антагонистический эффект может иметь и физиологический эффект. Например, совместное воздействие ФОСов и хлорированных углеводородов, т.к. продукты гидролиза этих веществ менее токсичны, чем исходные вещества. Этот эффект известен при сочетании большого количества промышленных вредных веществ: окислов азота и сернистого ангидрида, диметиламида и муравьиной кислоты, метана и СО, стирола и формальдегида, СО и толуола.

### **Хроническое комбинированное воздействие промышленных ядов.**

Отмечается эффект суммации при воздействии СО и фреона, СО и триэтиламина, также при хроническом воздействии сразу 4-х веществ: анилина, фурфурола, эпохлоргидрина и СО (действующие вещества были на уровне пороговых и предельно допустимых концентраций).

Синергический эффект промышленных ядов при хроническом воздействии наблюдался редко. Например, при действии смеси ДДТ и этилового спирта, соединений марганца и фтора, сразу четырех веществ (фурфурола, анилина, эпохлоргидрина и угарного газа), угарного газа и окислов азота, этилового спирта и мышьяка, этилового спирта и тиурамдисульфида, озона и аэрозоля соляной кислоты.

Есть данные об усилении канцерогенной активности (Генин В.А., 1975) при совместном воздействии гидробензола и бензидин сульфата.

В результате длительных наблюдений за состоянием здоровья работниц завода резиновых технических изделий было отмечено значительное усиление влияния вредных факторов производства на детородную функцию в случаях совместного воздействия бензина и хлорированных углеводородов. Этот факт был подтвержден в экспериментах на животных, где рождаемость сокращалась на 53 % по сравнению с контролем.

Антагонистический эффект при хроническом комбинированном воздействии промышленных ядов встречается довольно часто, особенно при воздействии малых доз и наблюдается у тех ядов, у которых антагонистический эффект наблюдался при остром воздействии: сернистого газа и двуокиси азота, смеси ДДТ и гексахлорана, двуокиси азота и  $CCl_4$ , тетрахлорпентана и хлорэтановой кислоты, окислов азота и оксидов меди.

**4.2. Токсический эффект при совместном воздействии химических и физических факторов производственной среды.** В условиях производства на организм человека токсические вещества часто воздействуют в сочетании с

другими неблагоприятными факторами, такими как высокая и низкая температура, повышенная и пониженная влажность, вибрация, шум, различного рода излучения. Эффект от такого сочетания может оказаться существенно иным, чем при изолированном воздействии того или иного фактора.

**Температурный фактор.** Самый общий вывод из анализа работ по комбинированному действию промышленных ядов и высокой температуры сводится к следующему: одновременное воздействие вредных веществ и повышенной температуры, как правило, усиливает и ускоряет развитие токсического эффекта. Как правило, но не всегда.

Например, одновременное воздействие кварцевой пыли и высокой температуры (30-32 С на кроликах, 38-40 С – на крысах) характеризовалось ослаблением силикотического процесса.

Не обнаруживалось усиления токсичности анилина при воздействии высоких температур при 35,40, 45 и 50 С в опытах на собаках, хотя в опытах на крысах токсичность анилина усиливалась.

Но чаще всего, одновременное воздействие на организм вредных веществ и повышенной температуры окружающей среды приводит к суммированию биологических эффектов, вызывая синдром взаимного отягощения.

Этот факт имеет большое практическое значение для регламентации содержания вредных веществ в окружающей человека среде. Ряд авторов предлагает «поправочные коэффициенты» для снижения ПДК в условиях высоких температур. Например, рекомендовано ввести 5-10 кратную поправку в ПДК пестицидов при применении их в условиях жаркого климата, т.к. при температуре 36-40 градусов ускоряется развитие токсического эффекта от пестицидов.

Вопрос о комбинированном воздействии токсических веществ и пониженной температуры окружающей среды исследован в значительно меньшей степени. В самом общем виде результаты работ, посвященных этой проблеме, можно резюмировать следующим образом: понижение температуры в



большинстве случаев ведет к усилению токсического эффекта. Это справедливо для СО, бензина, сероводорода, трихлорэтилена, анилина, окислов азота. Однако, для ряда промышленных ядов понижение температуры сопровождается ослаблением токсического эффекта (хлорофос, окислы азота).

**Повышенная влажность воздуха.** Раздражающий эффект окислов азота, хлорсодержащих соединений усиливается вследствие образования капелек азотной, азотистой, соляной кислот путем химических взаимодействий с влагой воздуха и дыхательных путей.

**Барометрическое давление.** Этот вопрос важен в связи с океанографическими изысканиями, развитием авиации и освоением космического пространства.

Гипербария, вызывающая резкие изменения многих физиологических функций существенно влияет на эффект взаимодействия организма и яда. Появляется синдром взаимного отягощения, а в связи с этим и усиление токсического эффекта.

**Гипоксия.** Установлено, что действие таких ядов как окись углерода, алкоголь, бензол, окислы азота, четыреххлористый углерод в условиях гипоксии значительно усиливается.

Например, в условиях высокогорья (3640 м) токсичность и степень кумуляции пестицидов по сравнению с равнинными условиями, увеличивается. Введение пестицидов при недостаточности кислорода усугубляет гипоксию – патологическое состояние организма. Но для углекислого газа и озона обнаружено ослабление токсического эффекта на организм животных на фоне сниженного барометрического давления (Кустов В.В. и соавт., 1975).

**Шум и вибрация.** Исследования как в эксперименте, так и в клинике профпатологии показали один и тот же результат. Производственный шум усиливает токсический эффект и ускоряет его развитие. Это доказано для угарного газа, стирола, алкилнитрила, крекинг-газа, нефтяных газов, аэрозоля борной кислоты и др. Гигиеническая регламентация содержания вредных веществ в воздушной среде производственных помещений и допустимые уровни

производственного шума, при условии их комбинированного воздействия, должны быть более «жесткими».

Аналогичное требование относится и к вибрации, т.к. вибрация усиливает токсический эффект многих промышленных вредных веществ: пыль кобальта, кремниевая пыль, дихлорэтан, окись углерода, эпоксидные смолы (Кустов В.В., 1975, Боков А.Н., 1975).

**Ультразвук.** Изучалось последовательное и сочетанное воздействие ультразвука и этанола, часто встречающиеся в промышленности при химической очистке деталей. Сочетанное воздействие этанола и ультразвука оказывало более выраженное неблагоприятное влияние на функциональное состояние ЦНС, чем изолированное воздействие каждого из факторов в отдельности.

**Лучистая энергия (УФ).** Проблема УФ облучения в большей степени по сравнению с другими факторами имеет значение не только для промышленной токсикологии. Загрязнение атмосферы больших городов различными вредными выбросами ведет к снижению естественной УФ-радиации. Это становится опасным не только для контингентов работающих, но и для всего населения. Проблема комбинированного действия токсических веществ и УФ-радиации важная с общегигиенической, экологической и социальной точек зрения.

Лазарев (1938) приводит данные о том, что УФ-облучение понижает чувствительность белых мышей к этиловому спирту, вследствие усиления окислительных процессов в организме и более быстрого обезвреживания яда. Известно об уменьшении токсического эффекта СО при УФ-облучении. Причина этого – ускорение диссоциации карбоксигемоглобина и более быстрое выведение СО из организма (Кустов В.В., 1975).

При изучении депонирования свинца в организме при различных режимах УФ-облучения выяснилось, что в условиях дефицита УФ свинец депонировался в 2-4 раза больше в костях, селезенке, легких, сердце, печени, мозге, мышцах, чем при нормальном режиме УФ.

При комбинированном воздействии свинца с УФ-облучением наблюдалось уменьшение накопления свинца в органах и тканях и более интенсивное выделение его с фекалиями и мочой. В костях облучавшихся животных свинца было в 2 раза меньше, чем у крыс, которые облучению не подвергались.

В другой работе (Габович Р.Д., 1975) изучалась устойчивость организма к гексахлорбензолу при различных сочетаниях температуры воздуха и УФ-облучения. Оказалось, что устойчивость организма к данному яду при недостатке УФ, перегревании, а также при сочетанном воздействии перегревания и УФ-облучения – заметно снижается. УФ-облучение в дозах близких к оптимальной величине (400 мкэр\см) повышает устойчивость организма к гексахлорбензолу. Но более высокие дозы, превышающие оптимальную величину, снижают устойчивость к этому яду.

**Ионизирующая радиация.** Изучение комбинированного действия вредных веществ и ионизирующей радиации становится все более актуально.

Установлено, что острое воздействие ядов, которые вызывают в организме развитие гипоксии и одновременное или последовательное воздействие ионизирующей радиации сопровождается ослаблением тяжести радиационного поражения. Такой эффект характерен для СО, нитрита натрия, анилина, цианидов, нитрилов, азидов и др. (В.В. Кустов, 1975).

Одновременное с радиацией воздействие вредных веществ, которые относятся к группе сульфгидрильных ядов наоборот, приводит к усилению радиобиологического эффекта. К числу таких ядов относятся радиосенсибилизирующие яды: ртуть и ее соединения, перекись метилэтилкетона, формальдегид, акриловая кислота и др.

**Физическая нагрузка.** Данная проблема рассматривается в трех направлениях:

- 1). Влияние физической нагрузки на действие ядов
- 2). Влияние ядов на способность выполнять физическую нагрузку
- 3). Влияние тренировки физическими нагрузками на устойчивость организма к ядам.

Человек, соприкасаясь с промышленными ядами, выполняет одновременно физическую работу. Физическая нагрузка оказывает мощное влияние на условия поступления, распределения, превращения и выделения ядов, на все течение интоксикации.

*Динамические физические нагрузки* активизируют дыхание и кровообращение, усиливают активность нейрогуморальной регуляции организма, ферментативные процессы, обмен веществ в целом.

Увеличение легочной вентиляции увеличивает опасность отравления. Увеличение скорости кровотока способствует быстрому распределению яда в организме. Повышение функции печени, желез внутренней секреции, нервной системы, делает их более доступными действию ядов.

Интенсификация окислительных процессов приводит к быстрому накоплению продуктов окисления, которые часто более токсичны, чем сам яд. Более опасными при физической нагрузке становятся яды, препятствующие потреблению тканями кислорода (угарный газ, цианиды, нитриты, азиды). Гиперемия и потоотделение способствует лучшему растворению и более быстрой резорбции ядов через кожу.

Физическая работа может влиять не только на интенсивность действия ядов, но и на локализацию повреждения - парезы и параличи при ртутной и свинцовой интоксикации развиваются в первую очередь на интенсивно работающей руке.

Не менее важна проблема оценки влияния промышленных ядов на работоспособность организма. В большинстве случаев острая и хроническая интоксикация снижает работоспособность. Это исследовали на животных при действии инсектицидов, диэldrина, стирола, винилпропионата, моно- и дихлорстирола, диметиламина, бутилацетата, угарного газа, бензина и др.

Однако в ряде опытов были получены и противоположные результаты – яд повышал «работоспособность» животных. Это объясняется развитием СНПС, для которого характерно повышение устойчивости организма к

неблагоприятным воздействиям, в том числе и к утомлению при мышечной нагрузке. При дальнейшем развитии интоксикации СНПС сменяется снижением устойчивости организма и работоспособность падает.

Заметно изменяется тяжесть интоксикации промышленными ядами в физически тренированном организме, где развивается СНПС, повышающее устойчивость к ядам. «Тренированные» животные более устойчивы к действию этанола, диэтилового эфира, хлороформа, трихлорэтиламина. Физическая культура и производственная гимнастика являются важной составной частью мероприятий по профилактике профессиональных интоксикаций.

**Питание.** Количественный и качественный дефицит питания плохо сказывается на течение интоксикации. С помощью питания можно воздействовать на кровообращение и выделение ядов путем введения в рацион различных видов пищи и пищевых добавок.

#### **Вопросы для самопроверки:**

1. Токсический эффект при комбинированном воздействии вредных веществ?
2. Токсический эффект при совместном воздействии химических и физических факторов?

## **ГЛАВА 5. ОСНОВЫ ТОКСИКОКИНЕТИКИ**

**5.1. Понятие о токсикокинетике.** Воздействие поступившего в организм яда возникает только тогда, когда яд взаимодействует с рецептором (точка приложения). Разные яды взаимодействуют с разными рецепторами. Рецепторами могут быть *ферменты*, действие которых блокируется токсинами, *пути проведения нервных импульсов*, *участки мембран клеток*, с которыми взаимодействуют молекулы вредных веществ, нарушая проницаемость мембраны. У некоторых ядов есть несколько точек приложения, т.е. они могут взаимодействовать с несколькими видами рецепторов, поэтому часто наблюдается помимо основного эффекта и побочный. Токсический эффект получается только тогда, когда яда в организме не слишком мало. Если его мало,

отравления либо нет, либо оно не заметно (при выкуривании одной сигареты в кровь поступает СО, но его слишком мало, чтобы вызвать отравление в результате образования карбоксигемоглобина).

Разовьется отравление или нет, какова будет степень и время его проявления зависит от того что и с какой скоростью будет происходить с ядом в организме. Часто эти процессы называют «*судьбой яда в организме*».

**Токсикокинетика** (греч. *toxicon*- яд, *kinetikos* – движение) – это раздел токсикологии, изучающий процессы прохождения ядов через организм, включая процессы их поступления, распределения, метаболизма и экскреция.

Промышленная токсикология имеет дело с ядами, поступающими из внешней среды преимущественно через легкие, меньше через кожу и через рот. Ингаляционный путь поступления, часто растянутый во времени, играет существенную роль для развития токсического эффекта. Поэтому токсикокинетика промышленных ядов изучает поступление веществ в организм, а также изучает процессы взаимодействия ядов с рецепторами. Большой частью токсикокинетики является исследование закономерностей протекания токсических эффектов во времени.

Поступление в организм чужеродных химических соединений, их распределение между органами и тканями и последующее выделение в основном происходит по законам диффузии.

Диффузия - медленное проникновение молекул одного вещества в другое, обусловленное тепловым движением молекул в направлении падения градиента концентраций.

## **5.2. Механизмы проникновения ядовитых веществ через биомембрану.**

Поступление, распределение, метаболизм и выделение чужеродных для организма веществ требует их проникновения через ряд биологических мембран. Все мембраны имеют сходное строение и функции. Мембрана имеет 3 слоя: белковый, липидный и белковый. В мембранах существуют микроскопические

поры. Мембраны и поры имеют определенные е-заряды. Перенос веществ через мембраны может быть пассивным и активным. Для активного переноса необходима энергия, которая образуется в результате обмена веществ в самой мембране. Пассивный перенос характерен для веществ, растворимых в липидах (бензин, ацетон, эфир). В основе этого процесса лежит механизм диффузии по градиенту концентраций. Пассивный перенос без затрат энергии осуществляется также веществами, размер молекул которых меньше величины пор. Этот процесс рассматривается как фильтрация.

Активный перенос обеспечивает проникновение через мембраны нерастворимых в липидах веществ. Этот процесс осуществляется с помощью ферментов, которые образуют временные комплексы с транспортируемыми ядами переносят их против градиента концентраций. К таким веществам относятся промышленные яды – электролиты и катионы металлов ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ), которые транспортируются через мембрану в виде фосфатных хелатов, белково-фосфатных комплексов и т.д.

**5.3. Пути поступления ядов в организм.** Выделяют три основных пути поступления ядовитых веществ в организм человека: ингаляционный, пероральный и чрезкожный.

а) ингаляционный путь поступления промышленных ядов в организм

Всасывание ядовитых соединений через дыхательную систему относится к наиболее быстрому пути поступления в организм (большая поверхность легких  $100\text{-}120\text{ м}^2$ , непрерывный кровоток по легочным капиллярам).

В первую очередь через легкие проникают вещества хорошо растворимые в жирах. Диффундируя через альвеолярно-капиллярную мембрану толщиной около  $0,8\text{ мкм}$  (микрометр), отделяющую воздушную среду от кровяного русла, молекулы ядов кратчайшим путем проникают в малый круг кровообращения, и затем, минуя печень, через сердце достигают кровеносных сосудов большого круга., а от туда во все органы и ткани.

Вдыхание газов и паров. Всасывание летучих соединений происходит уже частично в верхних дыхательных путях и трахее (HF, HCl, SO<sub>2</sub>, ацетальдегид – раздражающие вещества; этиловый спирт, ацетон – летучие не электролиты).

Всасывание газообразных и парообразных не электролитов осуществляется по закону простой диффузии в направлении падения градиента концентрации (из более концентрированного в менее). Таким образом, поступают из воздуха углеводороды, галогеноуглеводороды, спирты, эфиры и т.д.

При вдыхании постоянной концентрации содержание яда в крови сначала быстро нарастает, а затем останавливается на одном уровне. При насыщении организма ядом поглощение его существенно замедляется.

Предельное содержание яда в крови зависит от его физико-химических свойств, например, гидрофильности (коэффициент растворимости вещества в воде). Чем больше гидрофильность паров, тем больше яда из воздуха поступает в кровь.

Физическая нагрузка, интенсивное дыхание и кровообращение усиливает поступление и задержку соединений в организме, поступающих ингаляционным путем.

Вдыхание аэрозолей (пыли, дымы, туманы): пыль минеральная (кварцевая, силикатная, угольная), пыль металлическая, пыль или дым окислов металлов, многие органические аэрозоли.

Аэрозоли – смесь частиц разного размера. При попадании аэрозолей в дыхательные пути происходит их задержка. Это зависит от физико-химических свойств аэрозоля: размер частиц, их форма, гигроскопичность, заряд, активность поверхности.

Частицы размером 10 мкм (микрометр) оседают полностью в носовых ходах и носоглотке, величиной до 10 мкм в верхних дыхательных путях, 1-2 мкм - в альвеолах.

В процессе самоочищения дыхательных путей, осевшие частицы вместе со слизью продвигаются вверх и постепенно удаляются из организма. Однако, если



токсичный аэрозоль хорошо водорастворим, то всасывание может происходить по всей длине дыхательных путей. Некоторое количество аэрозоля выбрасывается наружу из дыхательных путей, значительная часть вместе со слюной из глотки попадает в ЖКТ.

Очищение дыхательных путей от паров металлов происходит в две стадии. В первой стадии металлы быстро в течение 24 часов удаляются по бронхиальному дереву мерцательным эпителием. Во второй стадии металлы медленно от нескольких дней до многих месяцев удаляются из альвеолярной области. Ультрамикроскопические частицы металла, находящиеся в альвеолах диффундируют через альвеолярную мембрану в кровеносное русло путем диффузии или транспорта в форме коллоидов и белковых комплексов.

#### б) поступление промышленных ядов в кровь из ЖКТ

С отравленной пищей, водой, а также в «чистом виде» токсичные вещества всасываются в кровь через слизистые оболочки полости рта, желудка и кишечника. Большинство из них всасывается в эпителиальные клетки пищеварительного тракта и далее в кровь по механизму простой диффузии.

Ведущим фактором проникновения ядов во внутренние среды организма является их растворимость в жирах и степень диссоциации ядов.

Жиронерастворимые токсичные вещества проникают через клеточные мембраны слизистых оболочек желудка и кишечника по порам или пространствам между мембранами. Током крови из ЖКТ токсичные вещества доставляются в печень – орган, выполняющий барьерную функцию.

Некоторые яды могут всасываться в кровь уже из полости рта, благодаря диффузии. При этом минует влияние пищеварительных соков, метаболизм яда в печени, что увеличивает токсический эффект. Из полости рта всасываются все жирорастворимые вещества, фенолы, некоторые соли (цианиды).

При всасывании из желудка кислая среда желудочного сока может способствовать, а может и затруднять резорбцию яда. Из желудка всасываются все жирорастворимые вещества и ионизированные молекулы органических

веществ путем диффузии. Но кислоты и основания в желудке не всасываются, так как они высокоионизированы.

В желудке возможна фильтрация металлов через поры клеточной мембраны. При этом металлы меняют свою форму:  $\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$ , нерастворимые формы Pb -  $\rightarrow$  в более растворимые.

В основном всасывание ядовитых промышленных соединений происходит из ЖКТ в тонком кишечнике. Некоторые токсические вещества (Cu, уран-U, ртуть), повреждая эпителий кишечника, нарушают всасывание. Жирорастворимые вещества всасываются хорошо путем диффузии. Всасывание органических электролитов связано со степенью их ионизации. Слабокислые и слабощелочные вещества всасываются в тонком кишечнике, в то время как сильные кислоты всасываются медленно, образуя комплексы с кишечной слизью.

Всасывание большинства металлов происходит путем активного транспорта, обеспечивающего поступление питательных веществ в кровь. Хром-Cr, марганец, цинк – всасываются в подвздошной кишке; железо, кобальт-Co, медь, ртуть, таллий, сурьма – в тощей. Щелочные металлы всасываются быстро. Щелочноземельные металлы (Ca, Sr, Ba) всасываются в кровь в количестве 20-60 %, образуя нерастворимые комплексы с фосфатами, или в виде гидроокисей. Трудно всасываются прочные комплексы с белками, которые образуют редкоземельные металлы (цезий-Cs, лантан-La, иттрий-Y).

#### в) поступление промышленных ядов через кожу

Роль кожи как места резорбции (всасывание в кровь) ядовитых веществ на производстве имеет большое значение. Скорость проникновения ядов через неповрежденную кожу прямо пропорциональна их растворимости в липидах, а дальнейший их переход в кровь зависит от способности растворяться в воде. Это относится и к жидкостям и к твердым веществам и к газам.

Существуют три пути проникновения через кожу различных веществ:

1. через эпидермис
2. через волосяные фолликулы

### 3. через выводные протоки сальных желез

Через эпидермис быстро проходят газы и растворимые в жирах органические вещества. Газы могут диффундировать через кожу как через инертную мембрану (HCN - сильно летучая жидкость, CO<sub>2</sub>, CO, H<sub>2</sub>S).

Затем вредные вещества переходят из дермы в кровь. Если физико-химические свойства веществ сочетаются с их высокой токсичностью, то опасность тяжелых чрезкожных отравлений значительно возрастает. На первом месте по способности проникать через кожу стоят ароматические нитроуглеводороды, хлорированные углеводороды, металлоорганические соединения, ФОСы. Соли многих металлов, соединяясь с жирными кислотами жирового слоя кожи, превращаются в жирорастворимые соединения и легко проникают через барьерный слой эпидермиса (ртуть, таллий, свинец, олово, медь, мышьяк и др.).

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

**5.4. Транспорт ядов в организме.** Независимо от пути проникновения в организм токсические вещества попадают в ток крови. Для многих чужеродных соединений характерна связь с белками плазмы (альбуминами). Между белком и токсичным веществом могут образовываться ионные, водородные связи и вандервальсовы силы. Любые поступившие в кровь металлы (кроме щелочных) образуют соединения с белками – альбуминами.

Некоторые металлы и неметаллы переносятся по кровотоку эритроцитами. Например, 90 % мышьяка и свинца циркулирует в организме в эритроцитах.

Токсичные вещества не электролиты частично растворяются в плазме крови, а частично проникают в эритроциты, где сорбируются на молекуле гемоглобина.

*Транспорт через гемато-энцефалический и плацентарный барьеры.* Это структуры, которые находятся на границе кровеносного русла, с одной стороны,

и ЦНС и материнским плодом – с другой. Результат действия ядов зависит от способности проникать через барьерные структуры.

Диффузия через эти барьеры может протекать в двух направлениях (в прямом и обратном).

Хорошо проникают через плаценту и гематоэнцефалический барьер путем простой диффузии жирорастворимые не электролиты с низким молекулярным весом (спирты, наркотические средства).

Медленное проникновение в головной и спинной мозг характерно для катионов и анионов металлов. Некоторые металлы (ртуть, марганец, селен) проникают через плаценту и обнаруживаются в плоде.

Плохо и медленно проходят физиологические барьеры ионизированные не электролиты, сильные электролиты, коллоидные растворы.

**5.5. Распределение и депонирование ядов в организме.** Малоактивные не электролиты с высокой липофильностью (органические вещества) накапливаются во всех органах и тканях. *Липофильность* – это способность растворяться в жирах.

Для многих жирорастворимых веществ жировая ткань является основным депо, удерживающим яд в более высокой концентрации в течение более длительного времени, чем другие органы (желтый костный мозг, семенники, подкожная жировая клетчатка, нервная ткань).

Длительность сохранения ядов в жировом депо определяется их физико-химическими свойствами (липофильностью). Например, выведение из жировой ткани подопытных животных бензола происходит в течение 30-48 часов, а инсектицид ДДТ сохраняется многие месяцы из-за высокой липофильности.

Органические вещества, например, ароматические углеводороды (бензол, толуол, ксилол и др); фосфорорганические вещества (метилнитрофос, фталофос, меркаптофос, хлорофос, метафос, трихлорметафос, карбофос, фосфамид), ртутьорганические вещества (гранозан, меркуран, гермезан, хлорфенолртуть,

фуразиол), хлорорганические соединения (гексахлоран, алдрин, гептахлор, хлориндан, хлорфен, хлортен, гексахлорбензол), хлорированные углеводороды (четырёххлористый углерод, дихлорэтан, тетрахлорэтан, хлорэтан, трихлорэтилен) и тетраэтилсвинец распределяются и накапливаются во внутренних органах, главным образом в липосодержащих тканях, включая центральную и периферическую нервную систему.

.Металлы накапливаются в тех тканях, где они в норме содержатся как микроэлементы, а также в органах, где интенсивный обмен веществ (печень, почки, эндокринные железы, нервная система).

Свинец (Pb), ртуть (Hg), кадмий (Cd), бериллий (Be), Марганец (Mn), Хром (Cr) накапливаются преимущественно в костях в виде нерастворимых солей, нервной системе, внутренних органах (печень, почки, легкие) в связи со специфическим сродством металла с SH-группами тканей, а также в волосах. Многие тяжелые металлы фиксируются на клеточной мембране, нарушая ее жизнедеятельность.

Металлы, образующие прочные связи с кальцием и фосфором, накапливаются преимущественно в костной ткани: рубидий (Rb), бериллий (Be), барий (Ba), уран (U), торий (Th).

Труднорастворимые редкоземельные элементы: лантан (La), церий (Ce), тербий (Tb) и т.д. задерживаются в печени, селезенке, костном мозге в форме грубодисперсных коллоидов.

Некоторые металлы равномерно распределяются во всех органах: хром (Cr), ванадий (V), марганец (Mn), кобальт (Co), никель (Ni), мышьяк (As), селен (Se).

**5.6. Превращения ядовитых веществ в организме.** Проникающие в организм яды как и другие ксенобиотики (чужеродные вещества), могут подвергаться разнообразным биохимическим превращениям (биотрансформации), в результате образуются менее токсичные вещества (детоксикация-нейтрализация яда).

Биотрансформация ксенобиотиков – это защитная реакция организма, выработанная в процессе эволюции, состоящая в инактивации (детоксикации) чужеродных веществ в результате метаболизма (это совокупность процессов превращения веществ и энергии). Локализацию биотрансформации ядов мы можем так же видеть на нашем рисунке.

Но немало случаев усиления токсичности ядов при биотрансформации, а так же часть молекул яда может выделяется без изменений или вообще остаться в нем на длительный срок, фиксируясь белками плазмы крови и тканей. В зависимости от прочности комплекса «яд—белок» действие яда может замедляться или же исчезать совсем.

В настоящее время установлено, что биотрансформация ксенобиотиков протекает в печени, ЖКТ, легких, почках, крови и по последним данным в жировой ткани. Но главное значение здесь имеет печень. В печени локализуются ферменты катализирующие метаболизм чужеродных веществ. Ферменты печени обладают высоким сродством к различным чужеродным веществам. Это дает им возможность вступать в реакции обезвреживания практически с любым химическим соединением, попавшим в организм.

В основе биотрансформации токсичных веществ лежит несколько типов химических реакций, в результате которых происходит присоединение или же отщепление метильных (-CH<sub>3</sub>), ацетильных (CH<sub>3</sub>COO-), карбоксильных (-COOH), гидроксильных (-OH) радикалов (групп), а также атомов серы и серосодержащих группировок.

Особую роль среди механизмов обезвреживания ядов играет реакция *синтеза* или конъюгации, в результате которой образуются нетоксичные комплексы – *конъюгаты*. При этом в реакциях конъюгации с ядами взаимодействуют глюкуроновая кислота, цистеин, глицин, серная кислота и др.

Поскольку детоксикация ядовитых веществ связана с расходом важных для жизнедеятельности веществ, то развивается их дефицит в организме и появляются вторичные болезненные состояния из-за нехватки необходимых

метаболизмов. Например, детоксикация многих ядов зависит от запасов гликогена в печени, т.к. из него образуется глюкуроновая кислота. Поэтому при поступлении в организм например, больших доз бензольных производных резко снижается содержание гликогена в печени – основного резерва углеводов.

В большинстве случаев ядовитое соединение подвергается последовательным превращениям. Начальная фаза метаболизма может усилить или ослабить токсичность соединения. Например, *ФОСы* в организме подвергаются окислению с образованием более токсичных метаболитов: октаметил превращается в более токсичный фосфорамидоксид, тиофос - до более токсичного параоксона. Зато конечные продукты метаболизма параоксона (паранитрофенол и диэтиловый эфир фосфорной кислоты) не обладают токсичностью.

Некоторые ядовитые вещества могут претерпевать метаболизм одновременно по нескольким направлениям. Например *бензол*, который подобно другим ароматическим углеводородам, широко используется в качестве растворителя и как промежуточный продукт при синтезе красителей, пластмасс, лекарств и т.д., трансформируется в организме по трем направлениям с образованием токсичных метаболитов: окисление (гидроксилирование) бензола в ароматические спирты, образование конъюгатов и полное разрушение его молекулы (разрыв ароматического кольца), которые выделяются через почки.

Определенный интерес представляет изучение биотрансформации токсичных металлов в организме. В отличие от многих органических веществ металлы и их соединения в организме могут многократно менять свою форму, меняя валентность и кислотный остаток. Металлы большую часть времени пребывания в организме существуют в виде комплексов с белками и нуклеиновыми кислотами. Металлы также соединяются с активными группами -ОН, -СООН (карбоксильная), -РО<sub>3</sub>Н (гидрофосфат), лимонной кислотой. Существует средство отдельных металлов с белками и аминокислотами.

С аминокислотами соединяются такие металлы как ртуть, медь, цинк, никель, свинец, кобальт, кадмий, марганец, магний, кальций, барий преимущественно через -SH, -NH<sub>2</sub> (аминогруппа), -COOH (карбоксильная группа) и др. группы, что определяет избирательность их биологического действия.

Депонирование металлов в организме происходит также в виде комплексов.

Металлы с переменной валентностью подвергаются в организме восстановлению и окислению, при этом переход в состояние низшей валентности обычно сопровождается уменьшением токсичности металлов: Cr<sup>+6</sup> восстанавливается до малотоксичного Cr<sup>+3</sup>, который быстро удаляется из организма с помощью виннокаменной кислоты; V<sup>+5</sup> - до V<sup>+3</sup>; но мышьяк As<sup>+5</sup> восстанавливается в организме до As<sup>+3</sup> – более токсичного.

Приведенный материал лишь в общих чертах дает представление о процессах биотрансформации токсичных веществ, он показывает, что организм человека обладает многими защитными биохимическими механизмами, предохраняющими его от негативного воздействия этих веществ, по крайней мере - от небольших доз.

Изучение метаболизма промышленных ядов имеет не только научный интерес, но является важным и в практическом отношении. Знания о механизмах биотрансформации ядов используются для активного вмешательства в эти процессы с целью замедления или ускорения образования какого-либо метаболита, что используется для профилактики, диагностики и лечения отравления.

**5.7. Выделение ядовитых веществ из организма.** Пути и механизмы выделения ядовитых соединений различны: через легкие, почки, ЖКТ, кожу.

Яды и их метаболиты часто экскретируются (выводятся) по нескольким каналам.

Выделение из организма ядов происходит обычно в двухфазно, а чаще и трехфазно. В первую очередь удаляются соединения, находящиеся в неизменном



виде или слабо связанные с биологическими веществами. Во вторую очередь выводятся фракция яда с более прочными связями в организме. В третьей фазе организм покидает яд из постоянных тканевых депо. Фазность освобождения организма от ядов характерна для не электролитов, их метаболитов и металлов.

Выделение через легкие. Большинство летучих не электролитов выделяется из организма в неизменном виде с выдыхаемым воздухом. Выделение начинается сразу же после прекращения поступления яда в организм. С начала выделение через легкие идет интенсивнее, так как идет выделение яда, находящегося в крови. Затем выделение затягивается так как оно идет из депонированной жировой ткани.

Через легкие могут выделяться также и летучие метаболиты, образующиеся при биотрансформации яда: углекислота и вода. Экспериментально было доказано, что углекислый газ является метаболитом бензола, стирола, хлороформа,  $CCl_4$ , метилового спирта, этиленгликоля, фенола, ацетона.

Выделение через почки выполняется двумя механизмами: пассивной фильтрацией и активным транспортом.

В результате пассивной фильтрации в почечных клубочках образуется фильтрат, который содержит не электролиты. Выделение летучих неэлектролитов с мочой незначительно из-за возможности проникать в двух направлениях: из канальцев в кровь и из крови в канальцы.

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, чем крови, в мочу диффундируют слабые органические основания.

В почечных канальцах существуют системы активного транспорта для мочевой кислоты, холина, гистамина и др. продуктов обмена веществ. Токсины, имеющие сходные структуры, переносятся из крови в мочу с участием тех же переносчиков. Промышленные яды, в молекулах которых имеются

аминогруппы, способны концентрироваться в моче. Например, циклогексил, дициклогексиламин, диметилгидразин, бензидин, концентрация которых во много раз выше, чем в крови.

Почками быстро выделяются металлы в виде ионов щелочные металлы – литий, рубидий, цезий; соли двухвалентных металлов – бериллий, кадмий, медь; металлы, входящие в состав анионов – хром, ванадий, молибден, селен).

Металлы, задерживающиеся преимущественно в печени мало выводятся с мочой, а равномерно распределяющиеся в организме – быстро выводятся через почки и медленно через ЖКТ.

Выделение через ЖКТ промышленных ядов начинается уже во рту со слюной. В слюне обнаруживаются некоторые неэлектролиты и тяжелые металлы (ртуть, свинец и др.).

Все токсичные вещества, поступающие в организм, попадают в печень. Многие яды с желчью попадают в кишечник и выделяются из организма (свинец, марганец).

В кишечнике может происходить всасывание ядовитых веществ в кровь и выделение их из организма с мочой. А может из кишечника яд попасть снова в печень, а затем с желчью опять в ЖКТ (внутрипеченочная циркуляция).

Летучие неэлектролиты (углеводороды, спирты, эфиры) не выделяются через ЖКТ. Через ЖКТ экскретируются хлорированные ароматические углеводороды (многие инсектициды).

Те металлы, которые в печени депонируются почти полностью выделяются с калом (редкоземельные металлы, золото, серебро и др.).

При отравлении тяжелыми металлами основная масса выделяется через кишечник, а остаточные количества выделяются медленно с мочой (ртуть).

Выделение прочими путями. Промышленные яды могут выделяться также через молочные железы (с молоком) и через кожу (с потом). С грудным молоком выделяются неэлектролиты (хлорированные углеводороды, инсектициды – ДДТ,

гексахлоран, 2-4-Д и т.д.). С молоком выделяются многие металлы (ртуть, селен, мышьяк).

Через кожу выделяются из организма многие неэлектролиты (этиловый спирт, ацетон, фенол, хлорированные углеводороды). Содержание сероуглерода  $CS_2$  в поте в 3 раза выше, чем в моче. С потом выделяются ртуть, медь, мышьяк.

Вопросы для самопроверки:

1. Понятие о токсикокинетике?
2. Механизмы проникновения ядовитых веществ через биомембрану?
3. Пути поступления ядов в организм?
4. Распределение и депонирование ядов в организме?
5. Превращение ядовитых веществ в организме?
6. Выведение ядовитых веществ из организма?

## **ГЛАВА 6. БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗМА И ТОКСИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ**

**6.1. Видовые и половые различия чувствительности к ядам.** Факт различной видовой чувствительности к ядам давно известен. Эти знания очень важны, так как данные о токсичности, полученные в эксперименте на животных, экстраполируются на человека при решении задач гигиенической регламентации. Например, известно, что человек в 2-3 раза чувствительнее к фтору, чем крысы, в 3 раза – к нитритам, в 5 раз – к мышьяку, в 1,5 раза – к свинцу, в 4 раза – к ртути и т.д.

Видовые различия животных по отношению к ядам зависят от особенностей обмена веществ. Другими факторами, от которых зависит чувствительность организма к яду являются степень сложности ЦНС, продолжительность жизни, размер животного, особенности кожных покровов.

**Влияние пола на токсический эффект** в наше время является наименее выясненным. Так как экспериментальные данные весьма противоречивы. В исследованиях одних авторов более чувствительными оказываются самки, в

экспериментах других – самцы. Противоречивыми оказываются и данные, полученные на людях в условиях случайных интоксикаций.

Покровский В.А. (1967), обобщая данные о состоянии здоровья и заболеваемости мужчин и женщин, работающих на заводах синтетического каучука, пришел к выводу о большей чувствительности женского организма к некоторым органическим соединениям.

Исследования состояния здоровья мужчин и женщин на производстве борной кислоты показали половое различие в чувствительности к яду по следующим заболеваниям: неврастения наблюдалась у 15 % женщин, в то время как у мужчин это заболевание отсутствовало; хронический полиартрит встречался в 9 раз, колит и цистит в 4 раза, дискинезия в 5 раз, чаще у женщин, чем у мужчин, в то время хронический бронхит у мужчин встречался в 5 раз чаще, чем у женщин и т.д., т.е. эти данные свидетельствуют о существенном различии между мужчинами и женщинами по целому ряду показателей.

Большой интерес представляет исследование показателей крови у мужчин и женщин при некоторых острых промышленных интоксикациях. При этом обращает на себя внимание разная направленность отклонений в содержании гемоглобина и эритроцитов у лиц разных полов. В группе женщин наблюдалось отклонение этих показателей в сторону повышения, у мужчин в сторону снижения.

В ряде работ сделан вывод о более высокой чувствительности женского организма на производстве резиновых изделий (комбинированное воздействие стирола, дивинила, хлоропрена).

Исследуя половые различия восприимчивости к силикозу было установлено, что свойственные данному заболеванию количественные сдвиги у женщин выражены сильнее, чем у мужчин.

Однако в литературе встречаются и противоположные указания – о меньшей чувствительности женского организма к воздействию ядов. Например в работе ряда авторов этот вывод возник при изучении воздействия этилового спирта.

Таким образом, сведения о роли пола в формировании токсического эффекта не однозначны, к некоторым ядам более чувствительны мужчины. К некоторым – женщины. Однако, почти все авторы сходятся в одном: большая опасность отравлений и более выраженная тяжесть интоксикаций во время беременности не вызывает сомнения.

## **6.2. Влияние возраста и индивидуальной чувствительности к действию яда.**

Влияние возраста на проявление токсического эффекта при воздействии на организм различных ядов не является одинаковым. Одни яды оказываются более токсичными для молодых животных, другие – для старых, для третьих ядов возраст организма не имеет значения.

Самый общий вывод по этому вопросу следующий: молодые и старые организмы чаще оказываются более чувствительными к вредным веществам, чем половозрелые взрослые животные.

Чувствительность подростков к токсическим веществам в 2-3 и даже в 10 раз выше, чем у взрослых. Однако в ряде случаев дети, в отличие от подростков и взрослых оказываются менее восприимчивыми к ядам. Это объясняется большей устойчивостью детского организма к гипоксии и выраженной чувствительностью подростков и юношей.

Таким образом, при исследовании возрастной чувствительности необходимо учитывать не только возраст, но и пол, свойства яда, режим воздействия яда, пути выведения и другие индивидуальные особенности.

**Индивидуальная чувствительность** к ядам очевидна. Известно, что различные индивиды одного вида, пола и возраста реагируют не одинаково на одну и ту же дозу яда. В основе различий в индивидуальной чувствительности к ядам лежит биохимическая индивидуальность, т.е. различный уровень гормонов, ферментов, обмена веществ в целом.

Многие вопросы качественных и количественных особенностей токсического эффекта не могут быть поняты без учета биохимической индивидуальности.

**6.3. Биоритмы и токсический эффект.** Помимо видовой, половой, возрастной и индивидуальной чувствительности большое значение в выраженности токсического эффекта имеет временной фактор, т.е. биологические часы. Наиболее выраженными являются сезонные и суточные (циркадные) колебания.

*Сезонные биоритмы.* Данные о сезонных различиях в проявлении фармакологического эффекта при действии мелинола и кофеина показали, что весной этот эффект минимален, а летом и осенью максимален.

Максимальное содержание радиоактивного йода в щитовидной железе белых крыс и кроликов наблюдалось весной, а минимальное летом.

Эксперименты в этой области важны для обоснования ПДК вредных веществ в окружающей человека среде (в атмосфере городов, воздухе производственных помещений, воде водоемов и т.д.).

*Суточные биоритмы.* Не менее важное значение для реакций взаимодействия организма и яда имеют и суточные ритмы. Колебания уровня интенсивности различных показателей организма в течение суток известны для более 100 физиологических функций. Например, максимальное содержание сахара в крови наблюдается в 9 ч. утра, минимальное – в 18 ч., рН внутренней среды организма с 3 до 15 ч – преимущественно кислая, с 15 до 3 ч – щелочная, уровень АД ниже всего в 9 ч утра, выше – в 18 ч, содержание гемоглобина в крови максимально – в 11-13 ч, минимально – в 16-18 ч. Такие биоритмы имеет любой орган или система организма.

Учет суточных биоритмов организма человека имеет большое значение при 2-3 сменном режиме труда на некоторых производствах и на транспорте. При оценке токсиколого-гигиенических условий труда на производстве по производительности труда и состоянию здоровья необходимо учитывать

суточные биоритмы, т.к. нарушение суточных биоритмов может существенно повлиять на развитие токсического эффекта на производстве.

**Вопросы для самопроверки:**

1. Видовые и половые различия чувствительности к ядам?
2. Влияние возраста и индивидуальной чувствительности к действию яда?
3. Биоритмы и токсический эффект?

**ГЛАВА 7. ПРОФИЛАКТИКА ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ОТРАВЛЕНИЙ**

**7.1. Основы законодательства, санитарные нормы и правила в промышленной токсикологии.** Профилактика профессиональных отравлений является частью общего профилактического направления здравоохранения и регламентируется рядом законодательных постановлений.

В кодексе законов о труде РФ, принятом в декабре 1971 г. (изменения и дополнения в ноябре 1995 г.) в главе X «Охрана труда» предусмотрены следующие статьи:

Статья 149. Выдача специальной одежды и других средств индивидуальной защиты.

Статья 150. Выдача мыла и обезвреживающих средств.

Статья 151. Выдача молока и лечебно-профилактического питания.

В Законе РФ от 6 августа 1993 г. № 6500-1 Основы законодательства РФ об охране труда (в редакции Федерального Закона 1996 г. № 84-ФЗ) в Главе 3 «Обеспечение охраны труда» предусмотрены следующие статьи:

Статья 13. Медицинские осмотры.

Статья 14. Обеспечение безопасности работников при производстве и применении вредных веществ: *«Не допускается применение новых материалов, сырья, не прошедших специальную экспертизу их влияния на организм человека..»*

*На предприятиях, деятельность которых связана с производством и применением вредных веществ, разрабатывается необходимая нормативно-техническая документация и проводятся организационно-технические,*

*санитарно-гигиенические, лечебно-профилактические и другие мероприятия, предотвращающие воздействие вредных веществ на работников».*

Федеральный закон Российской Федерации «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» № 52-ФЗ от 30 марта 1999 г. содержит:

«Государственные санитарно-эпидемиологические правила и нормативы (далее — санитарные правила) — нормативные правовые акты, устанавливающие санитарно-эпидемиологические требования (в том числе критерии безопасности и (или) безвредности факторов среды обитания для человека, гигиенические и иные нормативы), несоблюдение которых создает угрозу жизни или здоровью человека, а также угрозу возникновения и распространения заболеваний» (статья 1).

«Соблюдение санитарных правил является обязательным для граждан, индивидуальных предпринимателей и юридических лиц» (статья 39, п. 3).

«За нарушение санитарного законодательства устанавливается дисциплинарная, административная и уголовная ответственность» (статья 55, п. 1).

На здравоохранение возлагается надзор за охраной атмосферного воздуха, почвы, воды, контроль за созданием наиболее безопасных условий работы в промышленности, сельском хозяйстве. Органы санитарного надзора разрабатывают гигиенические требования (ПДК) и контролируют их выполнение. Они ведут контроль за состоянием здоровья работающих, в первую очередь, при контакте их с токсическими веществами.

Предупреждение профессиональных отравлений должно осуществляться уже на стадии разработки технологии, внедрения новых веществ.

В перечне нормативных правовых актов, используемых по охране труда в промышленной токсикологии, обязательными являются следующие:

В этом основном документе приведены требования к устройству производственных и бытовых помещений, вентиляции и других санитарно-



технических сооружений, предусматривается обеспечение минимального загрязнения воздуха рабочей зоны, атмосферного воздуха и водных источников.

Для предупреждения профессиональных отравлений и заболеваний необходимо соблюдение требований санитарных правил, инструкций, указаний, т.е. документов, регламентирующих безопасность условий труда на производстве, с/х при работе с токсическими веществами (метиловым спиртом, дихлорэтаном, тетраэтилсвинцом, ртутью, инсектицидами).

В ряде отдельных производств существуют предельно допустимые концентрации (ПДК) в воздухе рабочей зоны для таких промышленных ядов как окись углерода, окислы азота, бензол, пары ртути, нефтепродукты и еще для более 2400 наименований.

Для усовершенствования технологий с целью профилактики профессиональных поражений существуют официальные требования, регламентирующие использование аппаратуры при некоторых процессах или работах. Так, имеются «Санитарные правила организации технологических процессов и гигиенические требования к производственному оборудованию». Применительно к сельскому хозяйству разработан документ «Организация санитарного надзора за конструированием и эксплуатацией машин и аппаратов для химической защиты растений». Подобные требования содержатся и в «Санитарных правилах» для отдельных отраслей промышленности или при применении особо опасных ядовитых веществ (метилового спирта, тетраэтилсвинца, трикрезилфосфата).

**7.2. Гигиеническая регламентация и стандартизация.** Важнейшей мерой борьбы с профессиональными отравлениями, особенно с хроническими, является гигиеническая регламентация концентраций вредных веществ (газов, паров, аэрозолей) в воздухе рабочей зоны.

После утверждения их органами санитарного надзора (Главный санитарный врач России) ПДК вносятся в Госстандарт и являются обязательными для всех предприятий страны.

С 15 июня 2003 года введены гигиенические нормативы «Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны. ГН 2.2.5.1313-03», утвержденные Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 27 апреля 2003 г, которые действуют в настоящее время.

Роль ПДК заключается в 3-х аспектах:

- обеспечение безопасных концентраций в воздухе вредных веществ;
- возможность систематического контроля за состоянием воздушной среды органами санитарного надзора;
- возможность контроля за состоянием воздушной среды самими предприятиями, выявление дефектов технологий, оборудования и т.д.

Контроль за соблюдением ПДК в воздухе осуществляют специалисты санитарной химии, применяющие наиболее чувствительные методы контроля.

Согласно ГОСТ 12.1.007-96 по степени воздействия на организм вредные вещества подразделяются на четыре класса опасности:

- I – чрезвычайно опасные – ПДК менее 0,1 мг/м<sup>3</sup>;
- II – высокоопасные – ПДК 0,1-1,0 мг/м<sup>3</sup>;
- III – умеренно опасные – ПДК 1,1-10,0 мг/м<sup>3</sup>;
- IV – малоопасные – ПДК более 10,0 мг/м<sup>3</sup>.

Деление вещества на классы опасности учитывает физические и химические свойства, санитарно-гигиеническую и токсикологическую характеристику загрязнителей, а также способность к миграции и трансформации в экосистемах.

Таблица 4. ПДК некоторых промышленных веществ  
в воздухе рабочей зоны (ГН 2.2.5.1313-03)

n\п	Название вещества	Величина ПДК, мг/м <sup>3</sup>	Класс опасности	Агрегатное состояние
1.	Бериллий	0,001	1	аэрозоль
2.	Мышьяк	0,01	1	аэрозоль
3.	Ртуть (Me)	0,01	1	пар
4.	Свинец	0,05	1	аэрозоль
5.	Тиофос	0,05	1	аэрозоль
6.	Цианистый водород	0,3	1	пар
7.	Марганец	0,5	2	аэрозоль
8.	Формальдегид	0,5	2	пар
9.	Хлорид ртути	0,5	2	пар
10.	Хлор	1	2	пар
11.	Азота диоксид	2	3	пар
12.	Спирт метиловый	5	3	пар
13.	Угарный газ	20	4	пар
14.	Аммиак	20	4	пар
15.	Спирт этиловый	1000	4	пар

**Гигиеническая стандартизация.** При производстве синтетических смол, пластмасс и т.д. в их составе оказываются особо ядовитые примеси, представляющие опасность для здоровья.

Гигиеническая стандартизация устанавливает дозволенное количество вредных примесей, контролирует их содержание путем внесения ограничений в ГОСстандарты.

Так ограничено содержание свободной синильной кислоты и раздражающих альдегидов в некоторых нитрилах и метиловом спирте, фурфурола в гидролизном спирте, не более 1 % свободного формальдегида в мочевино-формальдегидной смоле.

Гигиеническая стандартизация должна обеспечивать выпускаемую химическую продукцию специальными паспортами (сертификатами качества), в которых указываются данные химического анализа продукта.

**7.3. Индивидуальные средства защиты и медицинские осмотры.** В Кодексе законов о труде РФ (1995) в статье 149 «Выдача специальной одежды и других средств индивидуальной защиты» предусмотрено: *«На работах с вредными условиями труда. А также на работах производимых в особых температурных условиях или связанных с загрязнением, работникам выдаются бесплатно по установленным нормам специальная одежда, специальная обувь и другие средства индивидуальной защиты.*

*Администрация обязана обеспечить хранение, стирку и сушку, дезинфекцию, дегазацию, дезактивацию и ремонт выданных работникам специальной одежды, обуви и других средств индивидуальной защиты».*

В статье 150 « Выдача мыла и обезвреживающих средств»: *«На работах, связанных с загрязнением, работникам выдается бесплатно по установленным нормам мыло. На работах, где возможно воздействие на кожу вредно действующих веществ, выдаются бесплатно по установленным нормам смывающие и обезвреживающие средства.*

На производстве, где существует реальная опасность непосредственного воздействия промышленных ядов на работающих через органы дыхания и кожу необходимо использовать средства индивидуальной защиты.

Для защиты органов дыхания используют противогазы и респираторы:

- фильтрующие противогазы, защищающие от отдельных ядов или их смесей, используемые при достаточном содержании  $O_2$  в воздухе;
- изолирующие, применяемые при недостатке  $O_2$ , или чрезвычайно высоких концентраций вредных газов;
- изолирующие шланговые противогазы;
- респираторы для защиты от аэрозолей токсических и фиброгенных веществ.

Для защиты глаз от повреждающего действия газов, паров, пыли используются герметичные защитные очки разных марок.

Для защиты кожи применяются:

- спецодежда, специальная обувь, защитные перчатки, рукавицы, фартуки, изготовленные из шерстяных или х/б тканей с непроницаемыми покрытиями и синтетических материалов;
- защитные мазевые средства: гидрофобные, гидрофильные, фотозащитные, средства химической дезактивации, средства смывающие загрязнение, смягчающие кожу.

Наряду с индивидуальными защитными средствами необходимы:

- душевые (для удаления химических веществ с кожи);
- обеспечение хранения, стирки, сушки, дезинфекции, дегазации, ремонта специальной одежды, обуви и других средств защиты.

**Медицинские осмотры.** Систематическое наблюдение за состоянием здоровья работающих с токсическими соединениями – одна из важнейших звеньев профилактики профессиональных хронических отравлений и заболеваний.

В Законе РФ 1993 г. № 5600-1 «Основы законодательства РФ об охране труда» в статье 13 «Медицинские осмотры» сказано: *«Работодатель обязан в случаях, предусмотренных законодательством РФ, организовывать проведение предварительных (при поступлении на работу) и периодических (в течение трудовой деятельности) медицинских осмотров работников предприятия.»*

*Медицинские осмотры работников производятся за счет работодателя.*

*При уклонении работника от прохождения медицинских осмотров или невыполнении им рекомендаций по результатам проведенных обследований работодатель не должен допускать работника к выполнению им трудовых обязанностей».*

Проведение периодических медицинских осмотров обеспечивается медсанчастями при промышленных предприятиях. На них возложена лечебная и профилактическая работа, предупреждение профилактических отравлений.

**7.4. Лечебно-профилактическое питание.** К числу индивидуальной профилактики профессиональных отравлений и заболеваний можно отнести и рациональное питание. Такое питание рассматривается как средство повышения устойчивости организма к ядам. Оно должно обладать антитоксическим эффектом по отношению к отдельным химическим веществам, препятствовать их накоплению и способствовать их выведению.

Известно профилактическое значение белка и ряда аминокислот при действии таких ядов как хлористый метил, нитробензол, гексахлорциклогексан, органические соединения мышьяка, соединения селена. Механизм обезвреживающего действия белков и аминокислот, содержащих серу, заключается в том, что их SH-группы связывают в яд. Наиболее ценными по питательным свойствам, усвояемости и высокому содержанию SH-групп являются творог, студень, молоко.

Жиры обладают разнонаправленным действием при интоксикациях. Повышенное содержание жиров в рационе ускоряет всасывание некоторых ядов в пищеварительном тракте (свинец, углеводороды и их галогенопроизводные), усиливает интоксикацию нитробензолом, тринитротолуолом. Богатая жирами пища резко усиливает поражение печени многими гепатотоксическими ядами.

В то же время обнаружено увеличение срока жизни животных при скормливании им больше растительного масла на фоне хронического отравления 2,4-динитротолуолом. Поэтому вопрос влияния в рационе жиров при действии промышленных ядов еще предстоит изучить.

Углеводный режим питания способствует увеличению содержания гликогена в печени, усиливая ее барьерные функции, повышает устойчивость организма к действию фосфора, хлороформа, цианидов.

Среди минеральных веществ, влияющих на благоприятное течение интоксикаций, большое значение имеет кальций. Недостаток его в рационе снижает устойчивость организма к многим ядам, особенно к фторидам и

хлорзамещенным углеводородам, а повышение кальция в рационе облегчает течение отравления.

Прием препаратов железа облегчает течение отравления сернистым и цианистым натрием.

Витамины стимулируют механизмы защиты от промышленных ядов.

Витамин С способствует переводу малорастворимых соединений свинца в легко растворимые и потому быстро выделяющиеся из организма..

Аскорбат кальция обладает обезвреживающим действием при отравлении бензолом, фосфором, мышьяком, повышает устойчивость к гексахлорциклогексану, тиофосу, окталитилу, сероуглероду, фосгену.

Витамины группы В облегчают течение отравления хлорзамещенными углеводородами, солями плавиковой кислоты, бензолом, ртутью, свинцом, фтором, сероуглеродом.

Витамин К облегчает течение отравления хлорзамещенными углеводородами, бензолом, свинцом и фтором.

Витамин Р снижает проницаемость капилляров при действии кремний содержащей пыли.

Витамин Д предупреждает костные поражения при кадмиевой интоксикации.

В связи с этим для рабочих различных химических производств рекомендовано 4 специальных рациона.

Рацион №2 с дополнительным включением витамина А (2 мг) и С (100 мг) для рабочих производства серной кислоты, солей плавиковой кислоты,  $Cl_2$ , хлорной извести, цианплава.

Рацион №3 с витамином С (150 мг) чередуется с рационом №2 для рабочих производства азотнокислого свинца, перекиси свинца, калия (Me), олова и др.

Рацион №4 м витамином С (150 мг) и В<sub>1</sub> (4 мг) для рабочих производства карбида Са, теллура, селена, четыреххлористого кремния, при горных работах, при добыче мышьяковых апатитовых, свинцово-цинковых руд.

Рацион №5 с витамином С (150 мг) и В<sub>6</sub> (4 мг) для рабочих на производстве ртути, солей марганца, бериллия, бария, сероуглерода.

Помимо лечебно-профилактического питания предусмотрена ежедневная выдача молока при работе со многими токсическими веществами. Статья 151 «Выдача молока и лечебно-профилактического питания» гласит: *«На работах с вредными условиями труда работникам выдаются бесплатно по установленным нормам молоко или другие равноценные пищевые продукты».*

Молоко является полноценным продуктом, содержащим в оптимальном соотношении белки, жиры, углеводы, минеральные вещества, витамины. Оно способствует повышению сопротивляемости организма.

#### **Вопросы для самоконтроля:**

1. Санитарные нормы?
2. Гигиеническая стандартизация?
3. Индивидуальные средства защиты специалиста?
4. Лечебно-профилактическое питание?

### **ГЛАВА 8. ПРОФИЛАКТИКА ОТРАВЛЕНИЙ.**

В условиях широкой химизации сельскохозяйственного производства предотвращение отравлений сельскохозяйственных животных, в том числе птиц, рыб и пчел,- важнейшая профессиональная обязанность ветеринарных и зоотехнических специалистов. Почти все пестициды и минеральные удобрения ядовиты для человека и животных, требуют осторожного и грамотного обращения с ними, с тем чтобы гарантировать сохранность животных, не допустить загрязнения продуктов животноводства, обеспечить сохранность здоровья обслуживающего персонала при обработке животных

Следует помнить об опасности минеральных удобрений: аммиачная селитра взрывоопасна, особенно при контакте с хлопковым волокном, шротом и другими пористыми материалами; взрывоопасен также магния хлорат; аммиак безводный легко воспламеняется, а его смесь с воздухом



взрывоопасна; токсичность сульфата аммония возрастает при смешивании его с роданистым натрием или аммонием. Взрывоопасными и пожароопасными свойствами обладают ряд других пестицидов: бутифос, антио, кельтан, ДДВФ, сайфос, севин, ГМТД и др.

Отравления животных ядохимикатами в большинстве случаев обусловлены небрежным обращением с широко применяемыми в сельском хозяйстве химикалиями, незнанием химических и физических свойств последних, отсутствием строгости при хранении, использовании, учете ядовитых веществ. Конкретные причины: доступ безнадзорных животных к ядовитым веществам (приманкам, минеральным удобрениям и др.). Контакт животных, особенно лошадей гужевого транспорта, с перевозимыми ядовитыми веществами (нарушение правил перевозок, неисправность тары, аварии и др.). Ошибочное применение ядовитых веществ в ветеринарной лечебной практике. Поэтому строгое соблюдение инструкций по использованию ядохимикатов является непременным условием в профилактике отравлений. Для своевременной профилактики необходима тесная взаимная информация в первую очередь ветеринарной, зоотехнической, агрономической служб, а также санитарных и других организаций.

Перевозить ядохимикаты можно только в крытых транспортных средствах (вагоны, автофургоны и пр.) или хорошо укрытыми непромокаемым брезентом. Ядохимикаты должны содержаться только в хорошо закрытой таре. Грузить, выгружать и перевозить ядохимикаты нужно осторожно, чтобы не нарушать герметичность тары. В случае ее неисправности необходимо исправить тару или заменить новой.

Хранить ядохимикаты разрешается только в специальных складах в исправной таре, в отдельном, закрытом, прохладном и сухом помещении с хорошей крышей. Вместе с ядохимикатами нельзя размещать зерно, фураж, продукты, горючее, масла и предметы домашнего обихода, одежду. Помещение должно

быть закрыто на замок и опечатано. Ядохимикаты можно использовать лишь по своему прямому назначению; их нельзя выдавать для каких-либо иных целей и лицам, не имеющим отношения к этим веществам.

Перед применением ядохимикатов, особенно на больших площадях, нужно оповестить население о запрещении выгона скота и домашней птицы на определенные участки сроком до 10-50 дней. Обработка ядохимикатами технических культур, продукция которых будет использована на корм скоту или в пищу людям, должна заканчиваться за предусмотренное инструкцией время до уборки.

К сильнодействующим ядовитым веществам (СДЯВ) относятся: бромистый метил, глифтор, гранозан, зоокумарин, меркургексан, фосфид цинка; к высокотоксичным: реглон, фталофос, ДДВФ, гамма-изомер гексахлорана и др. Опасность их, например хлорофоса, диазинона и других, связано с высокой летучестью и кожно-резорбтивной токсичностью. Потенциальную опасность для животных и человека представляют стойкие пестициды, которые мигрируют по цепи: почва - растение - корма - животное - продукты животноводства - человек. Поэтому необходимо строго выполнять утвержденную инструкцию по технике безопасности при хранении, транспортировке и применении пестицидов в сельском хозяйстве.

Выпас скота на обработанных пестицидами участках разрешается через 25 дней после обработки, а для чрезвычайно высокоопасных и стойких пестицидов сроки указываются в специальных инструкциях по их применению. Запрещается скармливать скоту сорняки, выполотые с обработанных пестицидами полей. Запрещаются в водоохранной зоне рыбохозяйственных водоемов (не менее 2000 м от берегов) и не ближе 200 м от жилых помещений, животноводческих и птицеводческих ферм, водоисточников, мест концентрации животных, в том числе птиц, строительство складов для хранения пестицидов, устройство площадок для протравливания семян и приготовления отравленных приманок, рабочих растворов и заправка ими машин, аппаратуры, мест обезвреживания

техники и тары из-под пестицидов, взлетно-посадочных площадок. В период массовых обработок необходимо установить дежурство ветеринарных специалистов с целью контроля за выполнением профилактических мероприятий. Следует периодически проводить анализ кормов, заготавливаемых в местах применения ядохимикатов, и исследовать воду из водоемов и других открытых источников водопоя животных. Необходимо принять меры к предохранению скота от отравления минеральными удобрениями, а также химическими веществами, применяемыми для протравливания зерна и опрыскивания садов, огородов, виноградников против вредителей сельскохозяйственных растений.

Животноводческие помещения после дезинфекции хлором, негашеной известью, фенолами и другими пахучими препаратами нужно проветривать. Загрязненную малоценную тару из-под ядохимикатов сжигают или зарывают на скотомогильниках, вдали от водоисточников. Ценную стеклянную или металлическую, деревянную тару из-под ядохимикатов обезвреживают тщательной обильной и многократной промывкой водой, которую не спускают в канализацию, а выливают на скотомогильнике в яму глубиной не менее 1,5 м. Тару из-под мышьяковистых соединений лучше промывать 3%-ным раствором едкого натрия, калия или кальцинированной содой. Промывные воды из-под такой тары целесообразно обработать (смешать с избытком) гашеной известью и лишь после этого вылить в яму на скотомогильнике. Ни в коем случае нельзя промывать, вымачивать, замачивать и т.д. тару из-под ядохимикатов в реках, прудах, озерах, арыках. Выбор места для обезвреживания и уничтожения ядохимикатов или тары из-под них согласовывается с ветеринарным и санитарным надзором.

Профилактика отравлений растительными ядами состоит в правильном содержании и кормлении животных, устранении условий при

которых могут возникать эти отравления. Предохранению животных от растительных отравлений способствуют: введение правильных севооборотов, тщательная обработка почвы, хорошая очистка семенного материала, перепахивание лугов с последующим посевом зерновых и кормовых трав, скашивание и выкапывание ядовитых растений до их созревания с целью воспрепятствовать дальнейшему обсеменению почвы; скашивание и уничтожение растений, не съеденных животными на пастбище, и пр. Надо иметь в виду, что излюбленные места произрастания ядовитых трав - лесные и заболоченные участки. Необходимо тщательно просматривать все корма, прежде чем давать их животным. Испорченные, заплесневелые сено, солому, жмыхи, корнеплоды, силос не следует допускать в корм животным. Сено, содержащее более 1% ядовитых трав считается непригодным для скармливания животным и подлежит техническому использованию или уничтожению. С составом травостоя пастбищ необходимо хорошо ознакомиться до выгона на них животных и перед сенокосом. Нельзя выпасать животных на таких местах, где много ядовитых трав. В первые дни выпаса за животными следует внимательно наблюдать: не появились ли признаки отравления у некоторых из них, в особенности у молодняка и у животных, завезенных в хозяйство. В таких случаях целесообразно подкармливать животных перед выгоном на пастбище.

Для предупреждения отравлений не рекомендуется длительно выпасать животных на пастбище, засоренном ядовитыми растениями. Нужно избегать пастьбы животных по стерне, в которой имеется много полевого хвоща, так как из-за отсутствия в достаточном количестве хороших трав молодые животные будут поедать ранее не съеденные ядовитые растения. После заморозков или засухи не рекомендуется пасти голодных животных на участках сорго, суданки, клевера, так как в них накапливается синильная кислота.

Следует обращать внимание на то, чтобы гуменные и мельничные зерновые отходы, мякина, сенная труха, используемые в корм животным, не содержали семян ядовитых растений, например плевела опьяняющего, куколя,

полевой горчицы, почечуйной травы, лютика полевого, мака дикого. В различных зерновых отходах и сеной трухе может содержаться большое количество семян сорных ядовитых растений, поэтому перед скармливанием животным такие отходы нужно размалывать и хорошо проваривать или запаривать.

Не рекомендуется давать жмыхи беременным и молодым животным. Взрослым животным жмыхи можно давать в умеренном количестве и при наличии в рационе других кормов. Целесообразно жмыхи перед скармливанием запаривать или заваривать, не оставлять льняные запаренные жмыхи более 1-1,5 часа, т.к. образуется синильная кислота. Каждую новую партию жмыхов целесообразно исследовать на содержание ядовитых веществ.

Заблаговременно (но не менее чем за 2 суток перед проведением каждой химической обработки) администрация хозяйств оповещает население, санитарно-эпидемиологическую и ветеринарную службы, а в случае применения на территории, прилегающей к рыбохозяйственным водоемам, и органы рыбоохраны о местах и сроках обработки, используемых препаратах и методах применения.

Запрещается проводить опыление и опрыскивание с самолетов, аэрозольные обработки посевов, находящихся ближе 1000 м от населенных пунктов, усадеб, скотных дворов, птичников, источников водоснабжения и ближе 2000 м от берегов рыбохозяйственных водоемов.

Категорически запрещается использовать протравленное зерно для пищевых целей, на корм животным, в том числе птице, промывать, проветривать, очищать от пестицидов протравленное зерно, а также смешивать его с непотравленным, сдавать на хлебоприемные пункты или реализовать другими путями.

Контроль за соблюдением установленных регламентов, исключающих накопление пестицидов сверх установленных предельно допустимых уровней в сельскохозяйственной продукции, почве, воде, а также за выполнением всеми

землепользователями мероприятий по охране окружающей Среды от загрязнения пестицидами возлагается на органы Государственной службы защиты растений.

Допустимые остаточные количества пестицидов в кормах для сельскохозяйственных животных и методы их определения и максимально допустимые содержания нитратов и нитритов в кормах для сельскохозяйственных животных.

## ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИЙ СЛОВАРЬ

**Адаптация** – приспособление живого организма к изменяющимся условиям среды, выработанное в процессе эволюции.

**Адсорбция** – поглощение газов, паров или растворенных веществ поверхностью твердого тела или жидкостью.

**Аллергены** - вещества, способные повышать реактивность организма при повторных воздействиях на него.

**Антагонистическое действие ядов** – когда вредные компоненты снижают повреждающее действие друг друга.

**Асбестоз** – профессиональное заболевание, связанное с попаданием пыли асбеста в дыхательную систему.

**Аэрозоли** – дисперсные системы, состоящие из газовой среды со взвешенными твердыми или жидкими частицами разного размера.

**Биотрансформация ядов** – превращения яда в организме в результате обмена веществ.

**Вредное вещество** – вещество, которое при контакте с организмом человека в случае нарушения требований безопасности может вызвать производственные травмы, профессиональные заболевания или отклонения в состоянии здоровья, обнаруживаемые современными методами как в процессе работы, так и в отдаленные сроки жизни настоящего и последующих поколений (По ГОСТ 12.1.007-76).

**Гемато-энцефаллический барьер** – система оболочек мозга, защищающих мозг от проникновения инородных веществ из кровеносного русла.

**Гигиеническая стандартизация** – это направление гигиенической регламентации по снижению токсического действия веществ путем ограничения особо токсичных летучих примесей в отдельных химических соединениях, смесях, технических жидкостях.

**Гипербария** - повышенное барометрическое давление.

**Гидрофильность** - коэффициент растворимости вещества в воде.

**Гипоксия** – недостаток кислорода в организме (кислородное голодание).

**Гонадотропное действие** – воздействие на половую сферу.

**Депозит** – место в организме, где кумулирует (накапливается) яд (например, жировая ткань, печень).

**Детоксикация** – нейтрализация яда.

**Диффузия** – пассивный перенос вещества через мембрану под действием градиента концентрации, т.е. из большей концентрации в меньшую.

**Ингибирующий (инактивирующий)** – лишаящий активности, подавляющий активность.

**Интермиттирующее действие** – перемежающееся или прерывистое, действие на организм колеблющихся во времени концентраций вредных веществ.

**Интоксикация (отравление)** – патологическое состояние, обусловленное действием на организм эндогенных или экзогенных токсических веществ.

**Канцерогенное действие** – действие вещества (канцерогена), вызывающее развитие рака.

**Коканцерогены** – вещества, которые сами не вызывают развитие опухоли, но способны катализировать действие истинных канцерогенов.

**Комбинированное действие вредных веществ** – эффекты связанные как с воздействием нескольких ядов, так и с воздействием вредных веществ в сочетании с другими неблагоприятными физическими факторами.

**Комплексное действие вредных веществ** - воздействие на организм одного и того же вещества, поступающего в организм одновременно, но разными путями (через дыхательные пути, желудок, кожные покровы).

**Кумуляция** - при хроническом отравлении происходит скопление в организме самого яда или вызванных им изменений.

**Кумуляция материальная** - накопление массы яда в организме.



**Кумуляция функциональная** - накопление в организме вызванных ядом изменений.

**Липофильность** – коэффициент растворимости вещества в жирах.

**Местное действие** - повреждение ткани на месте контакта кожи с ядом: раздражение, воспаление, ожоги кожи, слизистых. (Пример: при контакте с кислотами, щелочами).

**Метаболиты ядов** – вещества, образующиеся в результате биотрансформации ядов в организме (например,  $\text{CO}_2$  является метаболитом бензола, ацетона и т.д.).

**Мутагенное действие** - повреждение наследственного аппарата клетки.

**Отравление острое профессиональное** - заболевание, возникающее после однократного воздействия вредного вещества на работающего.

**Отравление хроническое профессиональное** - заболевание, развивающееся после систематического длительного воздействия малых концентраций или доз вредного вещества (дозы, которые при однократном поступлении в организм не вызывают симптомов отравления).

**Патогенез интоксикаций** – развитие отравления ядовитыми веществами.

**Перекрестное привыкание** - повышение устойчивости к действию одних химических веществ при привыкании к другим.

**Плацентарный барьер** – совокупность морфологических и функциональных особенностей плаценты, обуславливающих ее способность избирательно пропускать вещества из крови матери к плоду и в обратном направлении, защищающая плод от проникновения инородных веществ.

**Пороговые концентрации** - наименьшие концентрации, вызывающие токсический эффект ( $C_{\min}$ ).

**ПДК вредных веществ в воздухе рабочей зоны** – это концентрации, которые при ежедневной (кроме выходных) работе в течение 8 часов или при другой продолжительности, но не более 41 часа в неделю, в течение всего рабочего стажа не могут вызвать заболеваний или отклонений в состоянии здоровья, обнаруживаемых современными методами исследований в процессе работы или

в отдаленные сроки жизни настоящего и последующих поколений. (По ГОСТ 12.1.005-88).

**Производственные (промышленные) яды** - химические вещества, влияющие на человека в производственных условиях в относительно небольших количествах вызывают нарушения здоровья и ухудшение работоспособности, вследствие профессиональных отравлений.

**Рабочая зона** – зона высотой до 2 м над уровнем пола или площади, на которой находятся места постоянного или временного пребывания работающих (По ГОСТ 12.1.005-88).

**Радиосенсибилизирующие яды** – вещества, которые усиливают токсический эффект при радиационном облучении.

**Резистентность организма** – устойчивость, невосприимчивость к повреждающим факторам.

**Резорбтивное действие яда**– действие, наступающее после поступления яда в кровь.

**Сенсибилизирующее действие ядов** - возникновение большего токсического эффекта, чем предыдущий при повторном воздействии вещества.

**Силикоз** – заболевание, связанное с попаданием силикатов в дыхательную систему.

**Синергическое действие ядов** – когда вредные компоненты усиливают повреждающий эффект.

**Синдром взаимного отягощения** - суммирование биологических эффектов при одновременном воздействии на организм вредных факторов.

**Сродство с рецептором** - степень притяжения вещества к рецепторам; она измеряется величиной обратной диссоциации комплекса яд-рецептор.

**Сульфгидрильные (тиоловые) яды** – яды, которые связывают в организме SH-группы.

**Тератогенное действие** - нарушения развития плода.

**Токсикологическая оценка** – оценка токсичности, установление ПДК, ОБУВ.

**Токсикокинетика** – область изучения кинетики (прохождения) яда через организм, включая процессы их поступления, распределения, метаболизма и выделения из организма.

**Экстраполяция** – перенос, проецирование; например, перенос данных, полученных в эксперименте на животных на организм человека.

**Экскреция ядов** – выведение ядов из организма.

**Эмфизема** – растяжение органа или ткани воздухом или образовавшимся в них газом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аргунов М.Н., Бузлама В.С. Шабунни С.В. Ветеринарная токсикология с основами экологии: учебное пособие / под ред. М.Н.Аргунова. - спб.: издательство лань», 2007. - 416 с.
2. Ахмадеев Р.Н. Оказание помощи животным при отравлениях, (методическое пособие). Казань, 2002. - 100 с.
3. Вергейчик Т.Х. Токсикологическая химия. – М.: «Жанр», 2009 – 340с.
4. Жуленко В.Н., Рабинович М.И., Таланов Г.А. Ветеринарная токсикология. - М.: Колос, 2004. - 384с.
5. Иванов А.В., Смирнов А.М., Папуниди К.Х. Краткий токсикоэкологический словарь. – М.: ФГБНУ «Росинформагротех», 2012. – 252 с.
6. Иванов А.В., Тремасов М.Я., Папуниди К.Х. Краткий токсикоэкологический словарь. – М.: ФГБНУ «Росинформагротех», 2012. – 252 с.
7. Иванов А.В., Тремасов М.Я., Папуниди К.Х., Чулков А.К. Микотоксикозы животных (этиология, диагностика, лечение, профилактика). / Под ред. профессора Иванова А.В. – М.: Колос, 2008 – 140 с.
8. Исмагилова А.Ф., Чудов И.В. Экспериментальная и практическая токсикология в ветеринарии. – Уфа: БашГАУ, 2007. – 348 с.
9. Кондрахин И.П., Левченко В.И., Таланов Г.А. Справочник ветеринарного терапевта и токсиколога: справочник. – М.: КолосС, 2005. – 544 с.
10. Кормовые отравления сельскохозяйственных животных: методическое пособие / К.Х. Папуниди, О.А Грачева, О.В. Березина [и др.]. – Казань. 2002. – 30 с.
11. Лекарственные средства: 5000 наименований препаратов и их форм (свойства, применение, взаимодействие, противопоказания). Справочник – изд. 9-е, доп. и перераб. / под ред. М.А. Клюева. – М.: Изд-во «Книжный Дом ЛОКУС», 2001. – 704 с.

12. Набиев Ф.Г., Ахмадеев Р.Н. Лекарственные препараты для ветеринарии. – Казань, 2000. – Т. 1. – 518 с.; Т. 2. – 588 с.

13. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств – изд. 9-е, перераб. и доп. (гл. ред. Ю.Ф. Крылов). – М.: РЛС, 2002. – 1504 с.

Кожушко Александр Анатольевич

Токсикология: Учебное пособие для обучающихся направления подготовки  
36.03.01 Ветеринарно-санитарная экспертиза ФГБОУ ВО Приморская ГСХА

Подписано в печать \_\_\_\_\_ 2019 г. Формат 60x90 1/16. Бумага писчая.

Печать офсетная. Уч.-изд. л. \_\_\_\_\_. Тираж \_\_\_\_\_ экз. Заказ \_\_\_\_\_

ФГБОУ ВО Приморская ГСХА

Адрес: 692510, г. Уссурийск, пр-т Блюхера, 44

Участок оперативной полиграфии ФГБОУ ВО Приморская ГСХА

692500, г. Уссурийск, ул. Раздольная, 8