

## Лекция 1.

В последние годы природная среда все больше подвергается неблагоприятному воздействию вредных выбросов тепловых и атомных электростанций, промышленных предприятий, двигателей внутреннего сгорания. Загрязняются промышленными и бытовыми стоками природные воды. Интенсификация сельского хозяйства приводит к вовлечению в круговорот природы огромного количества небезопасных для здоровья человека и животных химических веществ, многие из которых являются ксенобиотиками (от греч. *xenos* — чужой) - чужеродными для организма веществами, ранее не встречавшимися в живой природе, созданными химическим путем. К ним относятся пестициды, стимуляторы роста растений, минеральные удобрения и др.

Возрастает необходимость обеспечения животноводства минеральными кормовыми добавками, дезинфекторами, инсектоакарицидами для защиты животных от кровососущих насекомых и клещей — переносчиков возбудителей болезней, опасных для человека и животных, а также других химических веществ.

Неправильное применение витаминных и гормональных препаратов, различных премиксов и синтетических лекарственных средств также является неблагоприятным фактором для животных, а через них с продуктами питания и для человека.

В настоящее время по цепи **воздух — почва — растение — животное — продукты животноводства — человек** мигрирует более 70 тыс. ксенобиотиков. Крайне важными для людей являются такие свойства ксенобиотиков как канцерогенность (способность вызывать заболевание рак), мутагенность (способность вызывать мутации), тератогенность (способность вызывать аномалии в развитии эмбриона человека), эмбриотоксичность (способность вызывать токсическое воздействие на эмбрион человека), аллергенность (способность вызывать аллергические реакции).

С точки зрения общей токсикологии любое химическое вещество может оказаться ядом, так как токсичность многих химических соединений зависит не столько от качества, сколько от количества поступившего в организм вещества. Прогресс и важнейшие достижения науки в области биологии были всегда связаны с использованием лекарственных веществ и ядов.

С биологической точки зрения **ядом** является всякое химическое вещество, которое при взаимодействии с живым организмом вызывает со стороны последнего патологический процесс, иногда заканчивающийся смертью.

С юридической точки зрения **яды или ядовитые вещества** — это химические сильнодействующие вещества, включенные в законодательный список, могущие в повышенных дозах вызвать заболевание или смерть, а поэтому подлежащие особому хранению, учету и применению.

Принадлежность химических веществ к ядам определяется их токсичностью. Под **токсичностью** следует понимать способность химических веществ вызывать отравление.

**Отравление** — патологический процесс, возникающий в результате воздействия на организм животного ядовитых веществ, поступающих любыми путями. Часто отравление животных возникает после поступления в организм ксенобиотиков.

**Токсикология** (от греч. *toxicon* — яд и *logos* — учение) - наука, изучающая действие ядовитых веществ на организм с целью разработки методов диагностики, лечения и профилактики отравлений.

Токсичность вещества тем больше, чем меньшее его количество (доза) вызывает расстройство жизнедеятельности организма. Вещество, вызывающее отравление или смерть при попадании в организм в малом количестве, называется ядом.

Некоторые вещества, находясь в определенном количестве и состоянии в среде обитания или внутренней среде организма человека и животных, являются обязательным условием их существования, например микроэлементы (серебро, цинк, кадмий, литий, кобальт и т.д.).

Таким образом, одно и то же химическое вещество может быть ядом, лекарственным средством или необходимым для жизни микроэлементом в зависимости от ряда условий, при которых оно встречается и взаимодействует с организмом.

Главной **задачей общей токсикологии** является изучение движения токсичных веществ в организме: путей их поступления, распределения, метаболического превращения (биотрансформации) и выведения.

- **Первой задачей** токсикологии является обнаружение и характеристика токсических свойств химических веществ, которые способны вызвать в организме животных или человека патологические изменения, а также изучение условий, при которых эти свойства возникают, наиболее ярко проявляются и исчезают.

Взаимодействие яда с организмом изучается в двух аспектах: как влияет вещество на организм (**токсикодинамика**) и что происходит с веществом в организме (**токсикокинетика**).

- **Второй задачей** токсикологии является определение зоны токсического действия изучаемого химического вещества (**токсикометрия**).
- **Третьей задачей** токсикологии является изучение клинических и патоморфологических признаков отравления при различных путях поступления яда в организм.
- **Четвертой задачей** токсикологии является разработка основ экстраполяции на человека полученных в эксперименте данных. При выпуске нового лекарственного препарата его клинические испытания на человеке обязательны. При этом предсказание его лечебного и токсического действия на основании опытов на животных оказывается правильным при изучении на крысах не более чем в 35 % случаев, а на собаках — в 53 %. Точные значения смертельных доз и концентраций для человека, естественно, не установлены.

Действие токсических веществ на организм зависит от различных факторов среды, от видовой, половой, возрастной и индивидуальной чувствительности к яду организма.

Токсикология решает широкий круг задач с привлечением знаний и методов исследования многих смежных естественных наук, особенно общей и органической химии, биохимии, биологии, физиологии, иммунологии, генетики, экологии, зоологии, медицины и т.д. Основным ее методическим приемом служит эксперимент на животных, тщательно спланированный и технически хорошо оснащенный, для выявления наиболее тонких механизмов действия ядов на организменном, системном, органном, клеточном, субклеточном и молекулярном уровнях.

Человек впервые узнал о яде в древности, когда столкнулся с ядовитыми животными и растениями. В древние времена людям были известны такие яды как аконит, кураре, стрихнин. В основном яды добывались из листьев, цветов, корней и семян растений.

Действие ядов было покрыто тайной и объяснялось связью со злыми духами и черной магией. Пользоваться ядами для охоты на животных, с преступной, а затем и с лечебной целью люди научились задолго до того, как поняли механизм действия ядовитых веществ. В греческой и римской мифологии можно найти подробные описания их приготовления и применения. В истории Древнего Рима упоминается о судебном процессе над обществом матрон-отравительниц (331 г. до н.э.), а также о законе по поводу преступлений с применением яда (81 г. до н.э.), что свидетельствует о значительном распространении их в древние века. В качестве ядов обычно использовали высокотоксичные вещества растительного происхождения — алкалоиды и гликозиды (стрихнин, кураре, аконит, строфантин, белена, дурман, мандрагора, цикута и т.д.).

В период средневековья отравления были широко распространены в политике. Чаще всего использовали мышьяк, который составил целую «эпоху» в истории применения ядов в криминальных целях, что нашло отражение в произведениях художественной литературы разных стран и народов.

Многие растения обладают как лечебными, так и ядовитыми свойствами. Начиная со второй половины XIX века, из народной медицины выделяется токсикология растительных ядов (фитотоксикология), в основе которой лежат труды таких ученых, как Авиценна (980-1037), Парацельс (1493-1541), Клод Бернар (1813-1878), И.М. Сеченов (1829-1905), И.П. Павлов (1849-1936), Ф.Т. Попов (1857-1921) и др.

В развитии фитотоксикологии значительную роль сыграл И.А.Гусынин (1896—1970). Им описано свыше 800 ядовитых растений. С.В.Баженов предложил систематизировать растения по содержащимся в них ядовитым соединениям, что вносит определенный порядок в систематизацию ядовитых растений.

Одним из основоположников токсикологии считают Н.С.Соשתвенского, который разработал ряд вопросов общей токсикологии и токсикологии синтетических боевых отравляющих веществ (БОВ). Им написано руководство "Токсикология БОВ" (1933) и подготовлено большое количество ученых фармакологов и токсикологов.

В изучение кормовых отравлений животных существенный вклад внесли А.М. Вильнер, М.А. Полянский, А.Н. Бабашинский, А.Ф. Башмулин и др.

В разработке теоретических основ токсикологии большую роль сыграли идеи и исследования Н.П. Кравкова, Н.В. Лазарева, А.И. Черкеса, В.М. Карасика, М.П. Николаева, В.И. Скворцова, В.В. Савича и др.

Н.В. Лазарев написал фундаментальную монографию "Вредные вещества в промышленности", являющуюся важным научным наследием.

В последние годы отмечается рост числа смертельных отравлений алкоголем и наркотиками, а также лекарственными средствами психотропного действия при относительном снижении числа отравлений фосфорорганическими инсектицидами.

Одним из основных понятий токсикологии является понятие токсинов. **Токсины** (от греч. *toxikon* - яд) - ядовитые вещества, образуемые некоторыми микроорганизмами, растениями и животными. По химической природе токсины – полипептиды и белки.

Иногда термином токсины называют и не белковые вещества, например, афлатоксины - производные кумаринов.

Различают экзотоксины и эндотоксины.

**Экзотоксины** (простые белки) – токсины, попадающие в организм из окружающей среды. Они образуются - грамположительными патогенными бактериями и выделяются в окружающую среду во время их роста (так называемые истинные экзотоксины), а также некоторыми грамотрицательными бактериями (эти экзотоксины выделяются в окружающую среду лишь после гибели и разрушения оболочки бактериальных клеток). Все экзотоксины обладают высокоспецифичным токсическим действием. Некоторые вызывают столбняк (тетанические токсины), ботулизм. Действие их на организм многообразно.

**Эндотоксины** – токсичные вещества, образующиеся и накапливающиеся в организме при различных заболеваниях. Чаще действие эндотоксинов связано с нарушением функционирования выделительных органов (почки, печень и др.).

К важнейшим **эндотоксинам** относятся токсины, выделяемые возбудителями брюшного тифа и паратифов, дизентерии и др.

Из токсинов животного происхождения наиболее изучены белковые токсины пчелиного и змеиного (бунгаротоксин, кобротоксин) ядов, а также ядов некоторых пауков и скорпионов. К важнейшим токсинам растительного происхождения (фитотоксинам) относятся полипептиды из семян клещевины (рицин) и абруса (абрин).

*Действие токсинов (токсический эффект) на организм может быть различным:*

- **нейротоксины** (тайпотоксин из яда австралийского тайпана, бунгаротоксины, некоторые бактериальные экзотоксины) блокируют нервную передачу;
- **цитотоксины** (некоторые токсины змеиных ядов,  $\alpha$ -токсин *Clostridium perfringens*,  $\alpha$ -токсин *Staphylococcus aureus* и др.), многие из которых, видимо, действуют как гидролитические ферменты, разрушают клеточные мембраны и вызывают лизис различных клеток (в том числе эритроцитов, отчего некоторые из них называются гемолизинами);

- **токсины-ингибиторы** (например, дифтерийный) подавляют активность определенных ферментов в клетке и нарушают, таким образом, процессы обмена веществ;
- **токсины-ферменты** (фосфолипазы, протеазы, гиалуронидазы и др.) гидролизуют важнейшие соединения организма.

Из токсинов можно получить неядовитые **анатоксины**, сохраняющие антигенные свойства и применяемые для выработки иммунитета.

**Токсикодинамика** – раздел токсикологии, изучающий воздействие ядовитых веществ на организм.

**Токсикокинетика** - раздел токсикологии, изучающий закономерности изменения и миграции яда в организме (поступление, места накопления, распределение, метаболизм и выделение).

**Токсикометрия** - измерения токсичности действующего вещества, на основании которых разрабатываются профилактические мероприятия по оздоровлению внешней среды; совокупность методов и приемов исследований, используемых для количественной оценки токсичности и опасности ядов.

Другими важными понятиями токсикологии являются понятия **острого** и **хронического эксперимента**, которые используются для изучения влияния токсического вещества на организм. В процессе экспериментов устанавливаются такие параметры **токсикометрии** как:

- **Lim<sub>ac</sub>** - порог однократного (в остром эксперименте) действия токсического вещества — минимальная пороговая доза, вызывающая изменения показателей жизнедеятельности организма, выходящие за пределы приспособительных физиологических реакций;
- **ЛД<sub>50</sub> (ЛД<sub>100</sub>)(DL<sub>50</sub>(DL<sub>100</sub>))** — средняя смертельная (смертельная) доза, вызывающая гибель 50 % (100 %) подопытных животных при определенном способе введения (внутрь, на кожу и т.д., кроме ингаляции) в течение 2 недель последующего наблюдения (в хроническом эксперименте). Выражается в миллиграммах вещества на 1 кг массы тела животного (мг/кг);
- **ЛК<sub>50</sub> (ЛК<sub>100</sub>) (CL<sub>50</sub> (CL<sub>100</sub>))** — концентрация, вызывающая гибель 50 % (100%) подопытных животных при ингаляционном воздействии, выражается в миллиграммах на 1 л и в миллиграммах-молях на литр ммоль/л);
- **ПК<sub>ост</sub>** – пороговая концентрация острого действия, установленная на лабораторных животных при однократном воздействии в остром эксперименте, мг/л;

- **ПК<sub>хр</sub>** – пороговая концентрация хронического действия, установленная на лабораторных животных при длительном многократном воздействии в хроническом эксперименте, мг/л;
- **ПДК** — предельно допустимая концентрация вещества, выражается в миллиграммах на 1 л или 1 кг и т.п.;
- **ОБУВ** — ориентировочно безопасный уровень воздействия вещества, выражается также в миллиграммах на 1 м<sup>3</sup> воздуха (мг/м<sup>3</sup>);
- **Мера токсичности ядов** выражается в миллиграммах или граммах на 1 кг живой массы. Причем чем меньше смертельная (летальная) доза, тем токсичнее препарат. Сравнение токсичности ядохимикатов производят путем сопоставления доз, вызывающих смертельный исход определенной части лабораторных животных;
- **Токсическая опасность** химического вещества характеризуется величиной **зоны острого токсического действия**:

$$DL_{50} / Lim_{ac}$$

Чем больше величина отношения среднесмертельной дозы к минимальной пороговой дозе, тем безопаснее данное вещество.

Для **токсикологического контроля** используется система качественной и количественной регистрации токсических веществ, поступающих в окружающую среду. С этой целью выявляются структурные (морфологические) показатели отклика организмов на токсическое воздействие. Основной задачей контроля является разработка экологически обоснованных методов борьбы с загрязнением окружающей среды токсическими веществами.

**Токсикологическая характеристика** включает характеристику вида, его местообитания, наличия сточных вод или отдельных токсичных веществ, поступающих в экосистему. Токсикологические характеристики изменяются в зависимости от длительности воздействия, температуры, физиологического состояния, систематического положения, экологии и других особенностей организма и среды.

Среди токсикологических характеристик важной является **толерантность**. В экологическом значении толерантность — способность организмов выносить отклонения факторов среды от оптимальных для них условий.

В токсикологии выделяются **теоретическое, гигиеническое, клиническое и экологическое** направления. Каждое из направлений имеет свои задачи. К задачам теоретической токсикологии относятся экспериментальное моделирование, изучение взаимодействия ядов с организмом, токсикокинетика и токсикодинамика. В гигиенической токсикологии главными являются задачи определения опасности

токсикантов для здоровья человека, методов предотвращения отравлений и защиты здоровья человека. Клиническая токсикология занимается разработкой способов лечения отравлений, исследует возможности использования ядов в лечении различных заболеваний. Экологическая токсикология изучает распространение токсикантов в окружающей среде, их опасность для экосистем и человека, помогает в выборе **тест-объектов** – организмов-мониторов, на которых может изучаться токсичность.

В зависимости от задач, стоящих перед данной наукой, различают специальные виды токсикологии:

- **сельскохозяйственная** - раздел токсикологии, изучающий вредные вещества, применяемые в сельском хозяйстве (пестициды и др.), и разрабатывающий соответствующие гигиенические нормативы, профилактические и лечебные мероприятия;
- **водная** — раздел токсикологии, изучающий токсичность водной среды, механизмы реагирования водных организмов на воздействие яда, симптоматику интоксикации и механизмы действия токсикантов. Природные воды могут стать токсичными в результате их загрязнения ядовитыми веществами, выделяемыми гидробионтами, обитающими в данном водоеме, сточными водами промышленных предприятий (тяжелыми металлами — медь, цинк, кадмий, свинец, ртуть, никель и др.; фенолами, детергентами), хозяйственно-бытовыми сточными водами, а также поверхностным стоком с сельскохозяйственных полей (пестицидами, регуляторами роста растений, удобрениями), нефтью, нефтепродуктами и т.д.;
- **санитарная** - раздел токсикологии, разрабатывающий меры профилактики вредного действия на организм человека химических веществ, встречающихся в окружающей среде, в том числе в продуктах питания;
- **ветеринарная** - раздел токсикологии, разрабатывающий меры профилактики и лечения вредного действия токсикантов на животных;
- **коммунальная** - раздел токсикологии, изучающий токсические вещества, действующие на человека в условиях населенных мест, и разрабатывающий соответствующие гигиенические нормативы и профилактические мероприятия.

Кроме выше названных, специальными разделами токсикологии являются промышленная, судебно-медицинская, военная, авиационная, подводная, космическая, биогеоэкологическая, радиационная.