

Лекция 3.

Пути проникновения ядов в организм и клинические признаки отравлений.

У животных яд попадает в организм чаще всего через рот при поедании ядовитых растений, недоброкачественного корма, при приеме кормов и воды, загрязненных ядохимикатами.

Прероральные отравления человека, связанные с попаданием ядов в организм через рот, являются наиболее частыми среди бытовых отравлений людей. Это большинство пищевых отравлений, связанных с недоброкачественной пищей и напитками.

Иногда яд проникает через кожу, особенно пораженную при дерматите или ссадинах. Он быстро поступает в организм животных и человека при укусах змей или насекомых, при неправильном купании животных в ваннах. Отравления при проникновении токсичных веществ у человека через кожные покровы называются **перкутанными** (накожными). Большинство современных пестицидов хорошо всасывается через здоровую кожу и вызывает отравления.

Инъекционные отравления наблюдаются при укусах змей и насекомых, а **полостные** – при попадании яда в различные полости организма (наружный слуховой проход, прямую кишку, влагалище и т.п.).

Яды могут поступать через дыхательные пути в виде газов, паров, аэрозолей (**ингаляционные** отравления).

Завышение доз сильнодействующих лекарственных веществ также может привести к отравлению (**ятрогенные** отравления). У человека такое отравление может наступить в результате ошибки медицинского персонала в дозировке или способе введения лекарственного препарата.

Отравления могут протекать в острой и хронической форме.

Острая форма отравления чаще всего бывает в тех случаях, когда в организм попадает сразу большое количество сильно ядовитых веществ. При этом яд быстро всасывается и быстро действует. Острая форма характерна внезапным наступлением болезненных явлений в результате расстройства деятельности различных органов и систем. При острой форме отравления чаще всего расстраиваются функции нервной системы, у животных развивается возбуждение или угнетение. Появляются судороги, параличи, а также колики, понос, вздутие и другие расстройства пищеварительного тракта, нарушается дыхание (чаще всего учащается и затрудняется). Наблюдаются одышка, ускорение или замедление сердечных сокращений, неровный пульс, иногда частые мочеиспускания, изменение цвета мочи, сыпь на коже, слюнотечение или сухость во рту, расширение или сужение зрачков. Температура в большинстве случаев остается в норме.

Смерть животного при остром отравлении наступает через несколько часов или в течение 1—2 дней. Ослабление и истощение организма животных, поедание ими корма натошак, плохое содержание и кормление, низкая или высокая окружающая температура и другие неблагоприятные факторы внешней среды обостряют течение токсического процесса.

Хроническое отравление наступает вследствие многократного проникновения относительно небольших доз яда, дающих материальную или функциональную кумуляцию (накопление). Хроническое отравление долгое время может оставаться незамеченным, оно развивается постепенно и характеризуется медленным развитием патологического процесса, слабым нарастанием клинических признаков, которые бывают не так ярко выражены, как при остром отравлении. Отмечаются колики, понос или запор и другие расстройства желудочно-кишечного тракта.

Выделяют еще более редкие **подострые отравления**. Они наступают при однократном введении яда в организм. При этом виде отравлений признаки отравления проявляются замедленно, а вызываемые ядом расстройства протекают длительное время. Этот вид отравлений обычно рассматривается вместе с острыми отравлениями.

Уровни и формы влияния токсикантов на организм различны в зависимости от таких факторов среды как температура, рН, жесткость, наличие взвесей и примесей. Температура, как правило, повышает токсичность при остром воздействии. рН для разных веществ по-разному меняет их токсичность. Так, разнообразие реакции биоты на изменение только рН воды можно иллюстрировать данными некоторых авторов.

Показано, что возрастание рН с 0,6 до 8,0 снижает токсичность свинца для амфипод. Для радужной форели максимальная токсичность пятиокиси ванадия наблюдается при рН 7,7. При больших и меньших значениях этого показателя отмечено снижение токсичности.

На том же объекте изучали влияние токсичности меди при различной жесткости воды в диапазоне рН от 5,0 до 9,0. Влияние кислотности наиболее существенно при высокой жесткости и при значениях рН от 6,0 до 7,0. При меньших и больших значениях токсичность снижалась.

Токсическое действие зависит и от состояния организма, его возраста, пола, сезона, истории прежних контактов с токсическими веществами. Более зрелый организм, как правило, более устойчив к действию токсиканта.

Действие яда в известной мере зависит от живой массы животного: чем оно крупнее и крепче, тем большую дозу яда может перенести. Однако при функциональных изменениях в организме эта закономерность может нарушиться. Здоровые и упитанные животные к ядам устойчивее, чем переутомленные в результате неправильной или чрезмерной эксплуатации, истощенные, а тем более больные. Чувствительность животных к ядам повышается при болезнях печени (ослабляется процесс разрушения и обезвреживания ядов) и почек (задерживается выделение ядов из организма). На силу и продолжительность действия ядов влияет скорость их всасывания и выведения. Чем быстрее всасывается яд, тем скорее наступают признаки отравления, и чем быстрее он выводится, тем скорее наступает выздоровление.

Комбинированное действие ядов.

Действие яда на ткань сопровождается различными изменениями. Его условно называют **местным** или **локальным**, если изменения наблюдаются в месте соприкосновения яда с организмом без заметной общей реакции последнего. Местное действие яда часто бывает кратковременным и его можно рассматривать как начальный этап общего процесса. Например, яды локального действия разрушают респираторный эпителий жабр рыб вплоть до полного отделения его от нитей жаберных пластинок, иногда вызывают кровотечение из жабр, а также изменения пигментных клеток - хроматофоров. Кожные покровы рыб и жабры под действием ядов обильно покрываются слизью, создающей препятствие газообмену. В результате этого в организме рыб возникают недостаток кислорода и накопление углекислоты, увеличивается частота и глубина дыхания. Удушье у рыб проявляется в виде захватывания пузырьков воздуха на поверхности воды (рыба принимает диагональное положение головой к поверхности воды). Гибнет рыба с широко раскрытым ртом и жабрами.

К ядам локального действия относятся: хлор, перекись водорода, перманганат калия, озон, неорганические кислоты и щелочи, соли тяжелых металлов, формальдегид, органические кислоты, органические красители, дубильные вещества, детергенты и некоторые другие соединения.

При всасывании (резорбции) в токсических дозах ядовитые вещества проявляют **общее действие**. Раздражение ядом чувствительных нервов передается через центральную нервную систему на другие системы организма и вызывает их ответную реакцию. Такое действие ядов называется **рефлекторным**. Например, у рыб нервно-паралитические яды вызывают быструю потерю рефлекса равновесия, "бешеное" спиралеобразное плавание толчками, беспорядочные броски, стремление выпрыгнуть из воды. Периодические клонические судороги боковой мускулатуры вызывают плавательные толчки. Рыбы сильно возбуждены: у них отмечают нистагматическое дрожание глаз и резкое усиление судорог от внешнего раздражения. Судороги могут длиться несколько минут или даже часов и периодически сменяться спокойным состоянием. В периоды покоя рыбы лежат вытянувшись с плотно закрытым или широко раскрытым ртом и веерообразно расширенными плавниками. Иногда у рыб можно наблюдать вялость, угнетение и параличи без стадии возбуждения.

К нервно-паралитическим ядам относятся: аммиак и соли аммония, углекислота, некоторые щелочные и щелочноземельные металлы и прочие неорганические соединения (фтор, фосфор), нефть и нефтепродукты, фенолы, смолы и дегти, алкалоиды, сапонины, терпены, некоторые вещества растительного и животного происхождения (продукты выщелачивания древесины, токсины гидробионтов), пестициды (хлор- и фосфор- органические, производные карбаминовой кислоты, ряд гербицидов и альгицидов).

Иногда яд не затрагивает некоторые органы, но функция их изменяется, такое действие яда называют **косвенным**. По отношению к одним органам и тканям действие

яда бывает выражено, к другим — менее выражено. В первом случае говорят о **главном**, во втором — о **второстепенном действии яда**.

Комбинированное действие – это одновременное или последовательное действие на организм нескольких ядов при одном и том же пути поступления. Многие из вышеперечисленных ядовитых веществ обладают комбинированным действием. Они действуют локально и резорбтивно. Аммиак и соли аммония обладают локальным, нервно-паралитическим и гемолитическим действием; цианиды - ферментативным, гемолитическим, протоплазматическим и незначительно - локальным; фтор - нервно-паралитическим и локальным; формальдегид - нервно-паралитическим и локальным; сапонины - нервно-паралитическим, локальным и гемолитическим и т.д. Характер действия часто зависит от концентрации вещества. В высоких концентрациях, например, фенолы, обладающие нервно-паралитическим действием, действуют локально, неорганические кислоты в низких концентрациях на нервную систему и кровь - резорбтивно.

Различают несколько типов комбинированного действия ядов в зависимости от эффектов токсичности (рис.3.1.).



Рис. 3.1. Виды комбинированного действия смеси двух вредных веществ А и В:

1 — аддитивное действие; 2 — синергизм (потенцирование); 3 — антагонизм.

Аддитивное действие – суммарный эффект действия смеси равен сумме эффектов входящих в смесь компонентов. Аддитивность характерна для веществ однонаправленного действия, когда составляющие смеси оказывают влияние на одни и те же системы организма. Примером такого действия является наркотическое действие смеси углеводородов (бензол, изопропилбензол).

Под **антагонизмом ядов** понимают ослабление или полное устранение действия на организм животного или человека одного яда другим. При этом происходит физико-химическая нейтрализация, адсорбция, разрушение и превращение их в безвредное соединение, что имеет большое значение во врачебной практике. На основе знаний об антагонизме ядов построены почти все мероприятия по оказанию первой помощи отравленным животным и людям, а также их лечение.

Различают **химический** и **функциональный антагонизмы ядов**. Примерами **химического антагонизма** могут служить осаждение солей тяжелых металлов белками, нейтрализация щелочей кислотами и др.

К **функциональному антагонизму** относятся прекращение под действием хлороформа или хлоралгидрата судорог, вызванных стрихнином; восстановление атропином функций, нарушенных ареколином, пилокарпином.

Взаимная нейтрализация двух ядов путем воздействия на одну и ту же систему организма называется **односистемным** и **двухсторонним функциональным антагонизмом**. Так, при отравлении стрихнином антагонистами являются хлороформ, хлоралгидрат и наоборот. Указанные препараты действуют на центральную нервную систему.

В ряде случаев функциональный антагонизм бывает **односистемный** и **односторонний**. Примером такого антагонизма могут служить атропин и ареколин. Они действуют на холинергическую иннервацию, однако атропин угнетает, блокируя М-холинореактивные системы, в то время как остальные алкалоиды (физостигмин, салицилат и др.) блокируют фермент холинэстеразу и тем самым предотвращают ацетилхолин от разрушения, но действия атропина не снимают. Различают также **двухсистемный функциональный антагонизм**: например, адреналина гидрохлорид, возбуждая адренореактивную систему (адренорецепторы), ослабляет перистальтику и секрецию кишечника, а ареколина гидрохлорид возбуждает М-холинорецепторы (М-холинореактивные системы), усиливает перистальтику и секрецию кишечника.

Синергизм — комбинированное действие на организм двух или нескольких ядов с эффектом усиления их действия. Различают **односистемный** и **двухсистемный синергизм ядов**. В тех случаях, когда два или несколько ядов действуют на одну и ту же систему и вызывают сходные токсические явления, говорят **об относительном синергизме ядов** (метилмеркаптофос, фосфамид).

При двухсистемном синергизме яды действуют в одном направлении, но на разные системы или органы. Нередко при поступлении ядов в организм отмечается усиление их действия за счет одного или нескольких из них. Такое явление называется **потенцированием**. Так, например, никель усиливает свою токсичность в присутствии медистых стоков в 10 раз, алкоголь значительно повышает опасность отравления анилином.

Комплексное воздействие веществ — когда они поступают в организм одновременно, но разными путями (через дыхательные пути с вдыхаемым воздухом, через желудок с пищей и водой, через кожные покровы).

Одновременное или последовательное действие на организм факторов различной природы (химических, биологических, физических) называется **сочетанным действием**.

Кумулятивное действие ядов, идиосинкразия, проблема адаптаций

Некоторые яды (гликозиды наперстянки, соли тяжелых металлов — свинца, ртути, серебра, меди, металлоида мышьяка и др.) медленно выводятся из организма. При

ежедневном поступлении в организм даже в небольших количествах они не успевают в течение суток полностью удалиться, часть их задерживается и накапливается (**материальная кумуляция**) до токсической дозы.

Кумуляция – суммирование или накопление действия токсического вещества в организме с резким повышением токсического эффекта или появлением новых признаков отравления.

Различают еще **функциональную кумуляцию** ядов. При такой кумуляции яд обычно быстро выводится из организма, но функция того или иного органа или системы еще долго не приходит в норму. В этом случае повторное поступление того же яда, иногда даже в небольших дозах, вызывает в организме повышенную реакцию, в результате чего может наступить его серьезное расстройство. Таким образом, под функциональной кумуляцией ядов подразумевают повышенную реакцию организма на повторное введение одного и того же яда-раздражителя (соединения фтора, ФОС, нитраты и нитриты).

О способности вещества вызвать хроническое отравление судят по так называемому **коэффициенту кумуляции**. Под коэффициентом кумуляции понимают отношение суммарной дозы вещества, вызвавшей гибель 50% животных при многократном введении, к дозе, вызвавшей гибель 50% животных при однократном введении в организм.

Все чаще возникают ситуации, когда выявляются симптомы специфических патологий, обусловленных хроническим действием малых концентраций техногенных загрязняющих веществ. Это действие тесно связано с переносом токсикантов из внешней среды во внутреннюю среду организма с последующей более или менее длительной задержкой части этих веществ и их постепенным накоплением.

Такая **биоаккумуляция** токсического вещества оценивается коэффициентом накопления (К):

$$K = C_{\text{орг}} / C_{\text{ср}}$$

т.е. отношением стабилизированной концентрации вещества в организме ($C_{\text{орг}}$) к концентрации его в окружающей среде ($C_{\text{ср}}$). Коэффициенты накопления некоторых опасных веществ приведены в таблице 3.1.

Таблица 3.1. Коэффициенты накопления некоторых опасных веществ
(А.А.Быков, Н.В.Мурзин, 1997)

| <i>Вещество</i> | <i>Коэффициенты накопления для систем</i> | | |
|-----------------|---|--------------------|-------------------------|
| | <i>почва - растения</i> | <i>вода - рыба</i> | <i>корм коровы</i> |
| | | | <i>мясо молоко</i> |
| | | | |

| | | | | |
|----------------------------|--------|-------|--------|--------|
| Радионуклиды: | | | | |
| Cs-137 | 0,002 | 2000 | 0,03 | 0,005 |
| Sr-90 | 0,2 | 30 | 0,0003 | 0,0015 |
| Пестицид ДДТ | 0,0026 | 30000 | 0,028 | 0,011 |
| Ксенобиотик диоксин | 0,0013 | 75000 | 0,055 | 0,01 |
| Дизельное топливо | 0,057 | 510 | — | — |
| Промзагрязнитель мышьяк | 0,01 | 1 | 0,0015 | 0,003 |

Необходимо отметить, что чрезвычайно высокая концентрирующая способность ксенобиотиков отмечена у водных организмов.

Идиосинক্রазией называется повышенная чувствительность организма к какому-либо определенному веществу, например, к тому или иному яду, лекарству, пищевому продукту. Некоторые коровы и лошади бывают чрезвычайно чувствительны к морфину, пилокарпину и другим ядам, собаки — к каломели. Реакция идиосинক্রазии характеризуется различными болезненными явлениями: рвотой, поносом, кожными сыпями и т.д.

Животные могут привыкать (**адаптироваться**) к некоторым ядам. В отдельных местностях аборигенные животные обладают повышенной устойчивостью к растительным ядам: куколю, полыни, некоторым ядовитым грибам, ввезенные же из других местностей легко отравляются этими ядовитыми растениями или грибами. Привыкание к тому или иному яду у животных в процессе их индивидуального развития (онтогенеза) следует рассматривать как явление в некоторой степени патологическое, ведущее к расшатыванию организма, а возможно, и наследственных свойств. Привыкание к яду ослабляет устойчивость организма и, прежде всего, его нервной системы, что создает предпосылки к различным заболеваниям. Однако по своей сущности привыкание в то же время есть и ответная приспособительная реакция организма на яд (адаптация) как на обычный раздражитель внешней среды.

При возникновении патологических состояний адаптация играет важную роль в развитии компенсаторных (возместительных) реакций организма, противодействующих болезни.

Совокупность неспецифических приспособительных изменений, возникающих в организме при болезни, канадский ученый Ганс Селье предложил называть **адаптационным синдромом**. В развитии адаптационного синдрома Селье выделяет три стадии. Вначале под воздействием болезнетворного раздражителя (стрессовый фактор) происходит мобилизация защитных сил организма — **стадия тревоги**. Вторая стадия — **резистентности** — характеризуется устойчивостью организма к действию раздражителя. Если раздражитель очень сильный или его действие продолжается длительное время, то

может наступить срыв устойчивости и возникает третья стадия — **истощение защитных сил**, которая заканчивается гибелью организма.

В экологической токсикологии принято говорить о двух уровнях адаптации:

- приспособительные реакции в организмах, выраженные в разнообразной коррекции определенных биохимических, физиологических и иных процессов, обеспечивающих их нормальное функционирование. Наличие подобной реакции у животных и растительных объектов широко подтверждается многочисленными данными токсикологии и не вызывает сомнения;

- приспособительные реакции надорганизменного характера, типичные для природных систем, подверженных длительному влиянию неблагоприятных факторов. Под термином "адаптация" в этом случае подразумевается поддержание популяцией некоторого нормального уровня ее функционирования (за счет толерантности особей, их фертильности, плодовитости и т.д.). В этом случае адаптация популяции под воздействием токсических факторов выражается в возрастании изменчивости особей за счет "включения" скрытого резерва генетической изменчивости, разрушения генных комплексов и других генетических механизмов, ведущих к появлению несбалансированных фенотипов, уклоняющихся от среднего "оптимального" в изменившихся условиях фенотипа. Значения частот и амплитуд всех этих изменений не выходит за рамки определенных границ.

Например, исследовалась устойчивость к токсическому воздействию луговых сообществ полевицы, расположенных вблизи медеплавильного завода (Безель и др., 1994). В качестве меры устойчивости растений к токсическому фактору был использован "тест корневых систем". Индекс толерантности растений определяли как отношение средней длины корней растений, культивируемых в питательных растворах с добавлением определенных количеств меди, к тому же показателю у растений, произрастающих в аналогичных растворах без меди. Были изучены растения, отобранные на лугах различного возраста. Почвы около завода были загрязнены настолько, что молодая трава, посеянная пятью годами ранее, не покрывала полностью поверхность земли. В то же время старые луга, возрастом до 70 лет, имели хорошо развитый покров с большим преобладанием полевицы над другими видами растений. Установлено, что растения полевицы из незагрязненных мест полностью не толерантны к меди. Показано, что с течением времени неуклонно возрастает доля растений, обладающих повышенным индексом толерантности к меди. Если на загрязненных участках растения с индексом толерантности большим 25% полностью отсутствуют, то по мере старения луга все большая часть растений обладает повышенной устойчивостью, и к 70 годам более половины растений характеризуется индексом толерантности, большим 50%.

Хищные многоножки, отловленные на местах, характеризующихся повышенными уровнями цинка, кадмия, свинца, меди, показывают большую устойчивость к действию токсических факторов, чем животные с чистых участков, если тех и других содержать на пищевых рационах с повышенным количеством перечисленных металлов (Безель и др., 1994). При экспериментальном содержании животных на рационах с высокими уровнями

токсических элементов эта группа многоножек характеризовалась повышенной выживаемостью по сравнению с контролем.

Изучалась толерантность по отношению к хлорофосу личинок комаров. Было показано, что выборки этих личинок из водоемов, расположенных на расстоянии 1 и 15 км от медеплавильного комбината, существенно отличаются по чувствительности к яду.

В экологическом отношении особую тревогу вызывает ежегодное увеличение объемов применения пестицидов и привыкание к пестицидам организмов. С течением времени для получения одного и того же токсического эффекта приходится применять все больше и больше пестицидов. Например, устойчивость колорадского жука к пестицидам в ряде районов США возросла в 20 раз. Степень привыкания организмов к пестицидам и другим ядам обычно тем значительнее, чем более короткий цикл воспроизводства (от яйца до яйца) характерен для них. Насекомые и сорняки, как правило, характеризуются короткими циклами и поэтому привыкают к определенным дозам пестицидов быстрее, чем другие организмы.

Некоторые виды микроорганизмов способны питаться ядами. Кроме того, под действием загрязнителей формируются устойчивые к токсикантам формы микробов. В их клетках вырабатываются ферменты, способные осуществлять распад токсичных соединений. Приспособляемость микроорганизмов к токсичным веществам обусловлена разными причинами. Одни из них непостоянны, и с их устранением исчезает и адаптационный эффект микроба, другие вызывают генетические изменения микробных клеток и тем самым стабильно закрепляют их новые свойства.

Разлагать токсичные вещества способны микроорганизмы различных групп. Особенно активны бактерии рода *Псевдомонас* — они одинаково легко используют моноциклические ароматические углеводороды (бензол, толуол, ксилол), альдегиды (формальдегид, ацетальдегид), спирты (метанол, глицерин) и другие более сложные соединения.

В процессе воздействия на загрязненную почву тяжелых металлов микроорганизмы могут накапливать их в своих клетках. Гриб нейроспора способен поглотить до 40% накопленного в почве кобальта. С каждым годом расширяется поиск микробов, «работающих на человека». Идет окультуривание диких и создание новых, более полезных форм микроорганизмов. Ранее считали, что внесенный в почву посторонний микроб быстро в ней гибнет и не выполняет своих функций. Однако в настоящее время появились доказательства того, что многие микроорганизмы, искусственно внесенные в почву, находят в ней свое место и долго сохраняют жизнедеятельность и активность. В процессе разложения токсичных соединений чаще всего участвуют несколько видов микроорганизмов, причем одни начинают, а другие завершают процесс разложения, расщепляя уже частично измененные продукты. Скооперированное действие микроорганизмов может быть основано не только на таких сравнительно простых связях. Между отдельными представителями единого микробного комплекса может происходить обмен генетическим материалом посредством специфических структур — плазмид. Плазмиды не являются неотъемлемой частью клетки. Они могут быть утрачены ею или приобретены извне. При этом утрачивается свойственный данному микроорганизму признак или приобретается новый. Планируется создание новых штаммов, способных разрушать стойкие химические соединения.