

Лекция 1

Предмет и задачи ТОКСИКОЛОГИИ

1. Введение

- "Токсикология - наука, изучающая ядовитые вещества и их влияние на растительный и животный организм" (Баженов С.В., 1964).
- "Токсикология - это область медицины, изучающая законы взаимодействия живого организма и яда" (Лужников Е.А., 1994).
- "Токсикология - наука, изучающая закономерности развития и течения патологического процесса (отравления), вызванного воздействием на организм человека или животного ядовитых веществ" (Голиков С.Н., 1972).
- "Ядом называется всякое химическое вещество, способное причинить смерть или серьезный вред здоровью своим действием на ткани или соки тела" (Пеликан Е., 1878).
- "Можно определить яд как меру (единство количества и качества) действия химического вещества, в результате которого при определенных условиях возникает отравление" (Саватеев Н.В., 1978).
- Из этих определений вытекает, что при тех или иных условиях любое вещество может стать ядом. Один из основоположников отечественной промышленной токсикологии, выдающийся ученый и педагог Н.В. Лазарев пишет (1936): "Яды - суть вещества, вызывающие повреждение организма немеханическим путем".

2. Токсичность

- **toxicon - яд, logos - наука.**
- **практически любое химическое вещество, в зависимости от действующего количества, может быть безразличным, полезным, вредным для организма (т.е. выступать в качестве яда).**
- **токсикология изучает механизмы вредного действия веществ на организм человека и животных, закономерности развивающихся при этом патологических процессов, разрабатывает методы диагностики, лечения и профилактики отравлений и т.д.**
- **Токсичность - основное понятие современной токсикологии.**
- **токсичность, как свойство (способность) химических веществ, действуя на биологические системы немеханическим путем, вызывать их повреждение или гибель, или, применительно к организму человека, - способность вызывать нарушение работоспособности, заболевание или гибель.**

Таблица 1. Сравнительная токсичность некоторых веществ для белых мышей (доза, вызывающая гибель при внутрибрюшинном способе введения)

Вещество	Источник	Токсичность (ЛД₅₀) мкг/кг
Ботулотоксин	Бактерии	0,0003
Тетанотоксин	Бактерии	0,001
Батрахотоксин	Земноводные	2
Тайпоксин	Змеи	2
Рицин	Растения	3
Тетродотоксин	Рыбы	8
Сакситоксин	Простейшие	9
Латротоксин	Пауки	10
Бунгаротоксин	Змеи	14
Диоксин	Синтетический	200
Курарин	Растения	500
ДФФ	Синтетический	1000
Иприт	Синтетический	8600
Цианид натрия	Синтетический	10000
Таллия сульфат	Соль	35000
Атропин	Растения	90000
Метанол	Синтетический	1000000

- **Токсикология - наука о токсичности - свойстве, присущем практически всем химическим веществам окружающего мира.**
- **Химизм взаимодействия токсиканта и биологического объекта на молекулярном уровне называется механизмом токсического действия**
- **Следствием токсического действия веществ на биологические системы является развитие токсического процесса.**

3. Токсический процесс



- **предмет науки токсикологии, призванной развивать и углублять представления человечества о явлениях, возникающих при взаимодействии химических веществ и живых организмов, можно определить как учение о токсичности и токсическом процессе.**

4. Цель и задачи токсикологии

- Цель токсикологии, как области человеческой деятельности - непрерывное совершенствование системы мероприятий, средств и методов, обеспечивающих сохранение жизни, здоровья и профессиональной работоспособности отдельного человека, коллективов и населения в целом в условия повседневного контакта с химическими веществами и при чрезвычайных ситуациях.
- Фундаментальные и прикладные токсикологические задачи
 1. "токсикометрия".
 2. "токсикодинамика".
 3. "токсикокинетика"
 4. Установление факторов, влияющих на токсичность вещества

5. Структура токсикологии

- **Экспериментальная токсикология**

изучает общие закономерности взаимодействия веществ и биологических систем (зависимости: "доза токсиканта - эффект", "строение токсиканта - эффект", "условия взаимодействия - эффект"), механизмы формирования и течения токсического процесса; рассматривает проблемы токсикологии в эволюционном аспекте; разрабатывает методологию экстраполяции данных с животных на человека; обеспечивает решение практических задач, стоящих перед профилактической и клинической токсикологией.

- **Профилактическая токсикология**

изучает токсичность новых химических веществ; устанавливает критерии их вредности, обосновывает и разрабатывает ПДК токсикантов, нормативные и правовые акты, обеспечивающие сохранение жизни, здоровья, профессиональной работоспособности населения в условиях химических воздействий и осуществляет контроль за их соблюдением;

- **Клиническая токсикология**

область практической медицины, связанная с оказанием помощи при острых токсических поражениях, выявлением и лечением патологии, обусловленной действием профессиональных вредностей и т.д. В рамках клинической токсикологии совершенствуются средства и методы диагностики и лечения острых интоксикаций, изучаются особенности течения профессиональных болезней, вызванных действием химических веществ на организм.

выделяют **промышленную, сельскохозяйственную, коммунальную токсикологию, токсикологию специальных видов деятельности** и т.д.

- **Экотоксикология**

6. ЭКОТОКСИКОЛОГИЯ

6.1. Общие понятия



Рис. Схема объектов в экотоксикологических исследованиях



6.2. Методология и принципы исследований

Цель экотоксикологии – создание теории изменчивости биологических систем под воздействием токсичных веществ и прогнозировании отдельных последствий

- Экосистемный мерологический анализ – от частного к общему.

Новое свойство – токсичность среды

1 этап – определение факторов стресса

2 – реагирование биосистем

- Преадаптация к стрессу

Токсичные условия – экстремальные

- Способность повышать энергетический обмен
- Интегрированная изменчивость
- Норма и патология
- Понятие «стресс» по отношению к уровням организации экосистемы.
- Селективность токсичного агента и адаптация
- Токсичность, экспозиция и доза-эффекты

7. Формы проявления токсического процесса на разных уровнях организации жизни

- **Внешние, регистрируемые признаки токсического процесса называются его проявлениями.**
- **Определяются уровнем организации биологического объекта, на котором токсичность вещества изучается:**
 - клеточном;
 - органном;
 - организменном;
 - популяционном.

7.1. на клеточном уровне

- Если токсический эффект изучают **на уровне клетки** (как правило в опытах *in vitro*), то судят прежде всего о **цитотоксичности** вещества.
- Цитотоксичность выявляется при непосредственном действии соединения на структурные элементы клетки.

- На практике к изучению цитотоксичности прибегают:
 - при использовании культур клеток для оценки токсичности новых веществ в опытах *in vitro*;
 - при исследовании механизмов токсического действия веществ;
 - при проведении процедуры биотестирования (выявления токсикантов) объектов окружающей среды и т.д.

Токсический процесс на клеточном уровне проявляется:

- - **обратимыми структурно-функциональными изменениями клетки** (изменение формы, сродства к красителям, подвижности и т.д.);
- - **преждевременной гибелью клетки (некроз)**;
- - **мутациями** (генотоксичность).

7.2 на отдельные органы и системы

- Если в процессе изучения токсических свойств веществ исследуют их повреждающее действие **на отдельные органы и системы**, выносят суждение об **органной токсичности соединений: нейротоксичности, гепатотоксичности, гематотоксичности, нефротоксичности и т.д.**

Органотоксичность оценивают и исследуют:

- - в процессе изучения свойств (биологической активности, вредного действия) новых химических веществ;
- - в процессе диагностики заболеваний, вызванных химическими веществами.

Токсический процесс со стороны органа или системы проявляется:

- - **функциональными реакциями** (спазм гортани, кратковременное падение артериального давления, учащение дыхания, усиление диуреза, лейкоцитоз и т.д.);
- - **заболеваниями органа**;
- - **неопластическими процессами**.

7.3. Токсический процесс на уровне целостного организма

проявляется:

- **болезнями химической этиологии** (интоксикации, отравления);
- **транзиторными токсическими реакциями** - быстро и самопроизвольно проходящими состояниями, сопровождающимися кратковременной утратой дееспособности (явление раздражение глаз, дыхательных путей; седативно-гипнотические состояния; психодислептические состояния и т. д.);
- **аллобиозом** - стойкими изменениями реактивности организма на воздействие физических, химических, биологических факторов окружающей среды, а также психические и физические нагрузки (аллергия, иммуносупрессия, повышенная утомляемость и т.д.);
- **специальными токсическими процессами** - развивающимися лишь у части популяции, как правило, в особых условиях (действие дополнительных веществ; в определенный период жизнедеятельности организма и т.д.) и характеризующимися продолжительным скрытым периодом (канцерогенез, эмбриотоксичность, нарушение репродуктивных функций и т.д.).

7.4 Токсическое действие веществ, регистрируемое на популяционном и биогеоценологическом уровне

- Экотоксический процесс на уровне популяции проявляется:
 - ростом заболеваемости, смертности, числа врожденных дефектов развития, уменьшением рождаемости;
 - нарушением демографических характеристик популяции (соотношение возрастов, полов и т.д.);
 - падением средней продолжительности жизни членов популяции, их культурной деградацией.
- Глубокое понимание множественности форм проявлений токсического процесса современным врачом, экологом, специалистом в области управления совершенно необходимо для:
 - правильной организации изучения токсичности новых химических веществ и интерпретации получаемых результатов;
 - выявления пагубных последствий действия токсикантов на человека и окружающую природу;
 - планирования и проведения мероприятия по санации выявленных очагов химической опасности для отдельного человека, коллективов, населения в целом.

7.5 Основные характеристики токсического процесса, выявляемого на уровне целостного организма

А. Процессы, формирующиеся по пороговому принципу.

- Причинно-следственная связь между фактом действия вещества и развитием процесса носит безусловный характер: при действии веществ в дозах ниже определенных уровней токсический процесс не развивается; при достижении определенной дозы процесс развивается непременно. Зависимость "доза-эффект" прослеживается на уровне каждого отдельного организма, при этом, чем больше доза, тем значительнее проявления токсического процесса. К этой группе относятся: интоксикации, транзиторные токсические реакции, некоторые аллобиотические состояния.

Б. Процессы, развивающиеся по беспороговому принципу.

- Причинно-следственные связи между фактом действия вещества и развитием процесса носят вероятностный характер: вероятность формирования эффекта сохраняется при действии на организм даже одной молекулы токсиканта, вместе с тем у отдельных организмов процесс может и не развиваться не смотря на значительное увеличение дозы вещества (близкие смертельным). Дозовая зависимость выраженности повреждающего действия, как правило, прослеживается на уровне популяции - чем больше доза, тем у большей части особей испытываемой (исследуемой) группы регистрируется эффект. К таким токсическим процессам относятся: некоторые аллобиотические состояния, специальные токсические процессы.

7.5.1 Интоксикация (отравление)

- Механизмы формирования и особенности течения интоксикаций, зависят от строения ядов, их доз, условий взаимодействия с организмом. Однако можно выделить некоторые общие характеристики этой формы токсического процесса.
1. **В зависимости от продолжительности взаимодействия** химического вещества и организма интоксикации могут быть острыми, подострыми и хроническими.
- **Острой** называется интоксикация, развивающаяся в результате однократного или повторного действия веществ в течение ограниченного периода времени (как правило, до нескольких суток).
 - **Подострой** называется интоксикация, развивающаяся в результате непрерывного или прерываемого во времени (интермитирующего) действия токсиканта продолжительностью до 90 суток.
 - **Хронической** называется интоксикация, развивающаяся в результате продолжительного (иногда годы) действия токсиканта..

2. Периоды интоксикации. Как правило в течении любой интоксикации можно выделить четыре основных периода: период контакта с веществом, скрытый период, период разгара заболевания, период выздоровления. Иногда особо выделяют период осложнений. Выраженность и продолжительность каждого из периодов зависит от вида и свойств вещества, вызвавшего интоксикацию, его дозы и условий взаимодействия с организмом.

3. В зависимости от локализации патологического процесса интоксикация может быть местной и общей.

- **Местной** называется интоксикация, при которой патологический процесс развивается непосредственно на месте аппликации яда.
- **Общей** называется интоксикация, при которой в патологический процесс вовлекаются многие органы и системы организма, в том числе удаленные от места аппликации токсиканта. Причинами общей интоксикации, как правило, являются: резорбция токсиканта во внутренние среды, резорбция продуктов распада пораженных покровных тканей, рефлексорные механизмы.

- Если какой-либо орган или система имеют низкий порог чувствительности к токсиканту, в сравнении с другими органами, то при определенных дозовых воздействиях возможно **избирательное** поражение этого органа или системы.
- Вещества, к которым порог чувствительности того или иного органа или системы значительно ниже, чем других органов, иногда обозначают как **избирательно действующие**.

4. В зависимости от интенсивности воздействия токсиканта (характеристика, определяющаяся дозо-временными особенностями действия) интоксикация может быть тяжелой, средней степени тяжести, и легкой.

- **Тяжелая интоксикация** - угрожающее жизни состояние. Крайняя форма тяжелой интоксикации - смертельное отравление.
- **Интоксикация средней степени тяжести** - интоксикация, при которой возможны длительное течение, развитие осложнений, необратимые повреждение органов и систем, приводящее к инвалидизации или обезображиванию пострадавшего (химический ожег кожи лица).
- **Легкая интоксикация** - заканчивается полным выздоровлением в течение нескольких суток.

7.5.2 Другие формы токсического процесса

Транзиторные токсические реакции наиболее часто развиваются вследствие раздражающего и седативно-гипнотического действия токсикантов.

- Явления раздражения слизистой дыхательных путей, глаз, кожи отмечается при остром воздействии многими веществами - альдегидами, кетонами, галогенами и т.д. Не являясь заболеванием, это состояние, тем не менее обращает на себя внимание, поскольку субъективно тяжело воспринимается пострадавшим, нарушает профессиональную работоспособность.
- При действии наркотических средств, многих лекарств, органических растворителей, пищевых продуктов (спирт) в малых дозах проявляется их седативно-гипнотическое действие (опьянение).

Транзиторные токсические реакции могут стать следствием только острого действия химических веществ. Увеличение дозы токсиканта приводит к превращению реакции в отравление: опьянение перерастает в кому; явление раздражения - в воспалительный процесс и т.д. Токсические реакции могут угрожать жизни пострадавшего, так и не трансформировавшись в болезнь (рефлекторная смерть от остановки сердечной деятельности и дыхания при ингаляции аммиака в высоких концентрациях).

Аллобиоз. К числу аллобиотических состояний можно отнести:

- умеренную иммуносупрессию и, как следствие, повышение чувствительности к инфекции;
- аллергизацию организма и повышение чувствительности к токсикантам;
- фотосенсибилизацию покровных тканей некоторыми веществами;
- изменение скорости метаболизма ксенобиотиков, в результате длительного приема веществ;
- постинтоксикационные астении;
- "доклинические" формы патологии и др.
- Аллобиотические состояния развиваются в результате острых, подострых и хронических воздействий, могут быть этапом на пути развития интоксикации (субклинические формы патологии различных органов и систем), следствием перенесенного отравления (остаточные явления) и, наконец, самостоятельной формой токсического процесса.
- **Специальные токсические процессы.** Развивается в результате острых, подострых и хронических воздействий ксенобиотиков. Как правило, в основе специальных токсических процессов лежит способность веществ изменять генетический код клеток.