

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**КАФЕДРА МОБИЛИЗАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И МЕДИЦИНЫ КАТАСТРОФ**

**Учебно-методическое пособие для студентов
по дисциплине: токсикология и медицинская защита.**

**ТЕМА: ТОКСИЧЕСКИЕ ХИМИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА
ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ**

ВОЛГОГРАД--2009

1. Типы алкилирующих соединений.

Механизмы реакций с нуклеофильными реагентами

Алкилирование. Типы алкилирующих соединений

Алкилированием в органической химии называют реакции, сопровождающиеся введением алкильного радикала в структуру нуклеофильных реагентов. К последним относят амины, меркаптаны, спирты, нуклеиновые основания и другие соединения.

Типичными алкилирующими соединениями являются галоидные алкилы (йодистый метил, бромистый метил и др).

Такие же свойства имеют и другие соединения, представляющие собой замещенные галоидные алкилы и их производные. К ним относятся иприты (сернистый иприт и азотистые иприты) и их аналоги.

К алкилирующим агентам относятся также соединения, содержащие активированные кратные связи, в частности раздражающие вещества, такие как акролеин, хлорацетофенон, вещества "СУ", "СИ" и др, которые рассматриваются в соответствующей теме.

В данных реакциях в качестве нуклеофильных реагентов используются соединения, содержащие подвижный атом водорода. В таких случаях реакции алкилирования формально можно рассматривать как реакции замещения атома водорода в нуклеофильном реагенте на алкильный радикал. Наряду с этим при реакциях алкилирующих соединений с нуклеофильными реагентами без подвижного атома водорода имеет место алкилирование атома азота, содержащего свободную неподеленную пару электронов с образованием аммониевых солей.

Подобные реакции возможны при алкилировании нуклеиновых оснований ипритами и другими алкилирующими агентами, что является причиной мутаций.

В организме эти реакции, катализирующиеся ферментами из класса трансфераз, играют важную роль при защите организма от чужеродных веществ в результате образования онкогенных соединений, растворимых в воде.

Механизмы взаимодействия алкилирующих соединений с нуклеофильными реагентами

Типичной реакцией алкилирующих соединений с нуклеофильными реагентами является гидролиз ипритов и их аналогов. Скорость гидролиза растворенного иприта при избытке воды высокая: среднее время гидролиза иприта при 25 °С-8,5 млн в дистиллированной воде и 60 мин в морской. Высокая гидролитическая устойчивость иприта связана не с низкой реакционной способностью растворенного иприта, а с его низкой растворимостью в воде (0,07 %).

Скорость подобных реакций различается на порядки в зависимости от строения алкилирующих соединений, нуклеофильных реагентов и условий реакции (температура, рН, природа растворителя и другие факторы).

2. Биохимические мишени алкилирующих соединений. Общая токсикологическая характеристика

Биохимические мишени алкилирующих соединений

Под биохимическими мишенями в токсикологии обычно понимают молекулярные структуры — ферменты, рецепторы, нуклеиновые кислоты, структурные элементы биологических мембран и другие субклеточные структуры, взаимодействие которых с физиологически активными и токсичными веществами является пусковым механизмом в развитии патологических процессов на всех уровнях организации организма.

Основные биомишени алкилирующих соединений — аминокислоты, пептиды, белки, нуклеиновые кислоты, липиды и другие биологически важные соединения.

С функциональными группами этих соединений (амино-, сульфо-, окси- и карбоксигруппы и др.) реагируют алкилирующие соединения, нарушая структуру и функции активных центров ферментов, рецепторов и других биологически важных макромолекул. Помимо взаимодействия с нуклеофильными группами активных центров, алкилирующие соединения реагируют с группами, не входящими в активные центры ферментов, но играющих важную роль в поддержании третичной и четвертичной структуры белков.

При взаимодействии ипритов и других алкилирующих соединений с нуклеиновыми кислотами возможно алкилирование нуклеиновых (как правило, пуриновых) оснований с образованием ониевых соединений. Молекула гуанина алкилируется по атому азота в положении 7 с образованием четвертичного заряженного соединения. В последующем имеет место разрыв №гликозидной связи с депуринизацией нуклеотида.

В этом состоит молекулярный механизм мутации при действии ипритов и других алкилирующих соединений. "Выпавшее" из молекулы ДНК в результате алкилирования пуриновое основание может замещаться другим основанием ("точечная мутация"), что проявляется при репликации и транскрипции НК. В клетках существуют системы ферментативных процессов (ДНК-полимеразы, лигазы и др.), направленные на восстановление нативных молекул НК. В том случае, если одновременно имеет место алкилирование двух нуклеиновых оснований, расположенных рядом (либо одно над другим в одной цепи ДНК, либо в противоположных цепях ДНК), то в результате их алкилирования и последующей депуринизации образуются более серьезные дефекты в двойной спирали ДНК, восстановление которых в ходе репарационных процессов затруднено. Вот почему алкилирующие соединения (иприты и их аналоги и др.) обладают более выраженными мутагенными свойствами.

Помимо взаимодействия с нуклеиновыми основаниями, важную роль играют взаимодействия иприта с ферментами углеводного обмена, коферментами дегидрогеназ (НАД, НАДФ и др.), гексокиназой и другими ферментами, что приводит к блокаде гликолиза.

Биомишени, на которые направлено действие алкилирующих соединений, находятся в разных тканях, расположенных на различных стадиях контакта с веществом и проникновения его в организм, что в совокупности со свойствами веществ важно при формировании "биоответа" в виде функциональных нарушений организма и симптомов интоксикации.

Общая токсикологическая характеристика алкилирующих соединений. Концентрационные эффекты

Различают местное, рефлекторное и общерезорбтивное действие алкилирующих соединений. При количественной оценке местного и

рефлекторного действия обычно используют концентрационные характеристики токсического действия. Общерефлективное действие оценивают, как правило, величинами токсических доз (при относительно коротких экспозициях — минуты, десятки минут).

Местное действие алкилирующих соединений проявляется в развитии патологических процессов в местах их нанесения (аппликация). При этом типичны поражения ипритом кожи, слизистых оболочек глаз и верхних дыхательных путей. Рассмотрим механизмы развития поражения кожи и общие закономерности зависимости степени поражения от количества (дозы) и концентрации алкилирующих соединений.

Эпидермис кожи человека — сложная биомембрана гетерогенного строения. Гидратированные волокна α -спиралей белка кератина чередуются с липидным матриксом эпидермиса. Вещества, хорошо растворяющиеся в липидах (иприты и др.), быстро (минуты) поступают в верхние слои эпидермиса и сальные железы. Накопление вещества в базальных клетках происходит медленнее. Скорость поступления в них зависит от концентрации вещества в эпидермисе и степени сродства вещества к структурным элементам рогового слоя эпидермиса человека, что в общем виде пропорционально коэффициенту распределения вещества в системе липид — вода. В этом отношении наибольшую опасность представляют случаи, когда липофильные алкилирующие соединения попадают на значительную площадь кожи и в большом количестве.

По мере поступления вещества в базальные клетки эпидермиса происходит их поражение. Иприты и их аналоги ингибируют ферменты углеводного обмена (гексокиназу, НАД и др.), блокируя гликолиз и процессы тканевого дыхания в клетках, вызывают мутации хромосом ядер базальных клеток, нарушая их митозы. Клетки базального слоя эпидермиса кожи гибнут. Гибнут также клетки эндотелия кровеносных капилляров эпидермиса под базальной мембраной. Жидкая часть крови (плазма) поступает в пространство между базальным и роговым слоем, на коже образуются "пузыри", характерные для действия ипритов и других алкилирующих соединений на кожу человека.

Общерефлективное действие алкилирующих соединений

Иприты и другие алкилирующие соединения поступают в ткани внутренних органов с кровью через органы дыхания, кожу, слизистые

оболочки глаз, верхних дыхательных путей и ЖКТ. Наибольшую опасность представляет поступление ОВ через органы дыхания ингаляционным путем.

При поступлении паров и мелкодисперсного аэрозоля (частицы размером 5—10 мкм и менее) в органы дыхания алкилирующие соединения проникают через стенки альвеол на большой поверхности (70—100 м²) и быстро поступают в кровь через легочные капилляры. С артериальной кровью вещество в доли секунд поступает в сердце, а затем в ткани внутренних органов.

При проникновении в клетки тканей внутренних органов иприты и другие алкилирующие соединения нарушают процессы тканевого дыхания (шпгтоируа гексокиназу и другие ферменты углеводного обмена) и вызывают нарушение генетического аппарата клеток.

Клетки, подвергшиеся воздействию ипритов и других алкилирующих соединений, оказывающих мутагенное действие, имеют системы защиты генетического аппарата на молекулярном уровне в виде так называемых репарационных процессов. В ходе этих процессов, направленных на восстановление первичного генетического материала, "специфические" ферменты вырезают "поврежденные" фрагменты и восстанавливают структуру ДНК и РНК. Это требует определенного времени. Если скорость репарационных процессов оказывается меньше скорости деления клеток, то возникшие мутации приводят к тяжелым последствиям. Клетка с поврежденным генетическим аппаратом не может делиться либо дочерние клетки становятся нежизнеспособными. Вот почему при общерезорбтивном действии ипритов и других алкилирующих соединений в первую очередь страдают клетки тех тканей и органов, которые обладают высокой митотической активностью (клетки кроветворных органов, слизистых оболочек, половых желез и др.), т.е. тканей, наиболее чувствительных к действию проникающей радиации (*радиомиметический эффект алкилирующих соединений*).

Вместе с тем способность аналогов ипритов и других алкилирующих соединений вызывать хромосомные мутации и гибель быстроделющихся клеток используют химики и фармакологи при создании противоопухолевых препаратов.

Наиболее типичными представителями алкилирующих соединений являются иприты, применяемые в качестве боевых отравляющих веществ.

3. Ингибиторы синтеза белка и клеточного деления

Токсикология ипритов

Иприт — наиболее эффективное ОВ, известное со времен первой мировой войны ("желтый крест", "Bo\$Г", "горчичный газ").

С военными целями это вещество впервые было использовано Германией с 12 на 13 июля 1917 г. при обстреле химическими снарядами англо-французских войск в долине р. Ипр (Бельгия), откуда и пошло его название. Несмотря на то, что иприт был применен на фронтах первой мировой войны позже других ОВ, потери от него были такими же, как от всех других ОВ, вместе взятых. Это можно объяснить тем, что иприт вызывает поражения при различных видах аппликации. По опыту первой мировой войны наиболее характерными были "местные" поражения кожи, глаз и органов дыхания, приводящие к потере боеспособности.

Общая характеристика и токсичность

Иприт — дихлордиэтилсульфид — $8(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCl}_2)$: — отравляющее вещество (шифр армии США — "Н", "НО").

Иприт представляет собой бесцветную или слабо окрашенную маслянистую жидкость. Технический иприт — бурая маслянистая жидкость с запахом чеснока или горчицы (откуда и название в литературе "горчичный газ"), $t_{\text{кип}} = 217^\circ\text{C}$. Пары иприта в 5,5 раза тяжелее воздуха. Смаке $20^\circ\text{C} = 0,6$ мг/л. Несмотря на малую упругость пара, концентрации иприта, создающиеся в воздухе, могут вызывать поражения глаз, органов дыхания и кожи различной степени тяжести.

Иприт плохо растворим в воде (0,07 %), чем объясняется его высокая гидролитическая устойчивость. Растворенный иприт гидролизует с относительно высокой скоростью с образованием нетоксичного тиодигликоля и HСЬ. Сравнительно малая летучесть и высокая гидролитическая устойчивость благодаря плохой растворимости в воде обеспечивают стойкость иприта на поверхности техники и местности: летом — в течение многих недель, зимой — месяцев. Иприт хорошо растворим в органических растворителях, а также в резине, масляной краске и лаках, куда быстро проникает. Все это характеризует иприт как устойчивое, трудно дегазируемое вещество.

Основная форма применения — аэрозоль. $BCI^{50} = 1.0-1,5$ мг-мин/л.
Иприт оказывает кумулятивное действие. При действии через кожные покровы $BI^{50} \sim 50-70$ мг/кг.

Механизм токсического действия

Иприты обладают уникальными механизмами токсического действия: вызывают нарушения структуры и функции генетического аппарата клеток, необратимо угнетают ферменты тканевого дыхания и другие ферменты, поражая тем самым ключевые звенья метаболических процессов клетки.

Иприт является сильным клеточным ядом, что обусловлено его способностью взаимодействовать с нуклеофильными группами белков и нуклеиновых кислот. Это приводит к образованию связей (C—N и др.), характеризующихся высокой энергией (приблизительно 500 кДж), которые не могут быть реактивированы с помощью нуклеофильных реагентов. Это одна из основных причин отсутствия до сих пор специфических антидотов от иприта.

Иприт угнетает ферменты углеводного обмена, в частности, гексокиназу, катализирующую фосфорилирование глюкозы на I стадии ее окисления. Механизм ингибирования обусловлен алкилированием ипритом нуклеофильных групп в активном центре гексокиназы.

Торможение гексокиназы в клетках базального слоя эпидермиса кожи наиболее выражено спустя 2—4 ч после нанесения иприта на кожу (т.е. к концу "скрытого" периода), что способствует нарушению углеводного обмена в клетках эпидермиса и их гибели.

Исключение тканевого дыхания обусловлено также взаимодействием иприта с пуриновыми основаниями НАД и НАДФ — коферментов дегидрогеназ, участвующих в окислительно-восстановительных процессах в клетках, что приводит к нарушению гликолиза, синтеза АТФ и гибели клеток

Помимо взаимодействия с гексокиназой, НАД и НАДФ, иприт, как отмечалось выше, реагирует с нуклеиновыми кислотами, алкилируя пуриновые основания (в основном остатки гуанина), которые выпадают из полимерных цепей ДНК и РНК. Нарушение строения ДНК и РНК является основной причиной мутагенного действия иприта, что приводит к наруше-

пию деления клеток (митозов) и синтеза белков.

Симптомы поражения

Иприт обладает выраженным местным и резорбтивным свойством. Для него характерны следующие особенности:

- отсутствие раздражающего действия в момент контакта;
- привыкание к его запаху, когда человек перестает ощущать запах горчицы (чеснока) через несколько минут;
- наличие скрытого периода;
- воспалительно-некротические процессы в тканях, в которые иприт проникает:
 - медленное течение процессов восстановления и часто присоединяющиеся вторичные инфекции;
 - повышенная чувствительность к повторным воздействиям иприта.

При попадании на кожу капельно-жидкого иприта он быстро растворяется в липидной смазке кожи. Если санитарная обработка не проведена в течение 5 мин, то иприт проникает в глубокие слои эпидермиса, накапливаясь преимущественно в сальных железах и волосяных фолликулах кожи. На участках с более тонкой и нежной кожей и большим количеством сальных и потовых желез (кожа шеи, груди, подмышечных впадин и др.) поражения более выражены. Доза 0,05 мг/с\Г при действии в течение 5 мин вызывает эритему, доза 0,1–0,25 мг/см² при этих же условиях — образование пузырей

Скрытый период — 2–6 ч. Затем появляются признаки поражения кожи (покраснение, зуд, отечность). Вначале возникают мелкие пузыри, наполненные прозрачной жидкостью. Увеличиваясь в объеме, пузыри сливаются, образуя более крупные. Максимальное развитие пузырей — в конце 1–2-х суток (в зависимости от дозы иприта). Затем оболочка пузырей прорывается и возникают язвы, которые часто инфицируются и медленно заживают (недели, месяцы). На месте язв, как правило, образуются рубцы, которые в области суставов могут ограничивать подвижность и нарушать их функцию. Пары иприта при токсических дозах 0,1–0,3 мг-мин/л вызывают эритему: 0,2–1,0 мг-мин/л — пузыри и 0,75–1,5 мл-мин/л — серьезные поражения кожи с образованием множественных пузырей. Симптомы поражения развиваются,

как правило, через несколько часов. Сначала возникают покраснения с последующей пигментацией, напоминающей солнечный загар; затем — пузыри, на месте которых через 2—3 суток образуются язвы. При действии паров и аэрозолей иприта возможны поражения на большой площади, что обычно сопровождается выраженным резорбтивным действием. Глаза наиболее чувствительны к действию иприта. Токсические дозы иприта, равные 0,07 мг-мин/л, вызывают поражение глаз легкой степени (конъюнктивиты); 0,1 мг-мин/л — поражение глаз с нарушением зрения и 0,2 мг-мин/л — серьезные нарушения зрения с потерей трудоспособности. Симптомы поражения развиваются через 1—2 ч. Вначале возникает неприятное ощущение наличия постороннего предмета в глазах ("ощущение попадания в глаза песка"), затем слезотечение, светобоязнь, покраснение и отек век, которые обычно склеены обильными гнойными выделениями. Как правило, зрение ухудшается. При поражениях средней и тяжелой степени имеет место воспаление роговицы (кератит) с возможным болевым эффектом и последующим помутнением и даже некрозом роговицы. В тяжелых случаях может быть воспаление всего глазного яблока. Навысшего развития процесс достигает на 2—5-е сутки. Выздоровление затягивается на недели и месяцы.

При ингаляции паров и аэрозолей иприта обычно ощущается характерный чесночный запах (или запах горчицы) при концентрации 0,0015 мг/л, однако восприятие запаха быстро притупляется. Это характерная особенность действия иприта: постепенно человек перестает ощущать запах паров иприта, а при концентрации порядка $1-10^{-3}$ мг/л, которые на 2 порядка ниже C_{1ax} , возникают серьезные поражения. Симптомы поражения, как правило, отмечают через 2—6 ч. Появляются чувство "саднения" в носоглотке, кашель и насморк. Кашель усиливается. Голос делается хриплым, а иногда совсем пропадает — развивается афония из-за поражения голосовых связок. Нарушение голоса может сохраняться длительное время (иногда годы).

При воздействии более высоких концентраций иприта поражаются более глубокие отделы органов дыхания. При кашле выделяется обильная гнойная мокрота. Температура повышается до 38 °С и выше. Развивается одышка. Чаще всего смертельные исходы бывают на 2—4-й и 7—9-й день после поражения. При благоприятном течении болезни выздоровление начинается через 2—3 нед. Наиболее частые осложнения — бронхиты (хронические).

бронхоэ(статическая болезнь, пневмосклероз, которые трудно поддаются лечению.

В органы пищеварения иприт попадает с зараженной водой и пищей. Скрытый период — 1–3 ч в зависимости от дозы. Затем появляются боли в подложечной области, тошнота, рвота, понос (часто с кровью). В тяжелых случаях возможно прободение стенок желудка и кишечника с последующим развитием перитонита.

Как правило, при поражении ипритом имеет место резорбтивное действие. Изменения со стороны ЦНС проявляются в общей вялости, угнетении и сонливости. Отмечают снижение артериального давления и нарушение сердечной деятельности, обмена веществ (снижение массы тела — кахексия). Изменяется состав крови: в первые дни отмечается лейкоцитоз, в последующие — лейкопения (лейкоцитов до 2–3 тыс. в 1 мм^3).

В 1943 г. в итальянском порту Бари произошел взрыв американского корабля "Джон Харвей", на борту которого имелись химические снаряды с ипритом. Моряки были вынуждены спасаться вплавь в воде, зараженной ипритом. У многих наряду с поражением кожных покровов было сильно выражено резорбтивное действие иприта. Спасенные моряки погибли в первые три суток при явлениях тяжелой общей депрессии и острой гипотонии, по типу шокового состояния. Второй пик смертности наблюдали на 8–9-й день, когда у пораженных развивалась сильная лейкопения. Это была основная причина гибели — "вторичные" инфекции и лейкопения. Как правило, практически все ветераны первой мировой войны, пораженные ипритом, погибли в последующие десятилетия с диагнозами "хронические бронхопневмонии", "пневмосклероз" и "опухоль легких". При поражении ипритами наиболее частыми отдаленными последствиями являются снижение или потеря массы тела, рубцы на коже, которые **могут** ограничивать функции конечностей, пневмосклероз, бронхоэктатическая болезнь, лейкопения, снижение иммунитета, повышенная чувствительность к простудным и инфекционным заболеваниям, онкологические заболевания.

Токсикологические характеристики рецептур иприта (ИГ, Н(З, НЬ, вязкие рецептуры)

Перед второй мировой войной и во время нее за рубежом проводили

исследования по получению тактических рецептур иприта, особенно с целью получения: а) низкотемпературных, б) более токсичных (прежде всего по параметрам скорости действия) и в) способных заражать технику, снаряжение и местность на более длительное время. Первые две задачи были решены получением за рубежом тактических рецептур "НТ", "НЗ" и "НТ"; последняя — вязких рецептур агентов "Н" и "ИГО".

Рецептура НТ — низкотемпературная, содержащая 60 % НО и 40 % изомера диглицилового эфира, который имеет тривиальное название "кислородный иприт", в фашистской Германии имел шифр "О-ВозГ. Кислородный иприт — алкилирующий агент, представляет собой маслянистую жидкость, практически нерастворимую в воде. Растворим в органических растворителях (бензоле, толуоле, ацетоне и др.); имеет низкую летучесть. Превосходит НО по токсичности в 3—3,5 раза при действии на кожу и ингаляции (IC₅₀ 0,05 мг-мин/л). В целом рецептура НТ более токсичная и более устойчивая на местности, имеет более низкую температуру замерзания, чем НО.

Рецептура НО содержит I* качестве добавки к иприту хлорэтилтиоэтан — "полуторный иприт" — шифр армии США "У" — алкилирующий агент. Это кристаллическое вещество, плохо растворимое в воде. При кожной аппликации в 5 раз превосходит иприт: IC₅₀ = 0,04 мг/л вызывает поражение глаз, а TC₅₀ = 0,2 мг-мин/л — кожи.

Рецептура НЬ — смесь иприта (НО) (алкилирующего агента) с люизитом (Б) (ацилирующим агентом) в соотношении Уз НО и 1/3 люизита, но возможны и другие соотношения. Температура замерзания составляет минус 25,4°. Летучесть выше, чем НО. Токсичность примерно такая же, как у ПО: при ингаляции IC₅₀ = 0,15 мг · мин/л, БСЧ₅₀ 1 — 1,5 мг · мин/л, при действии через кожу БС₁₅₀ = 10 мг-мин/л. Симптомы поражения возникают быстрее, чем при действии НО, — поражения глаз и кожи через 20—30 мин. Рецептура достаточно устойчивая в окружающей среде. В первую очередь гидролизует люизит.

Вязкие рецептуры иприта создавались за рубежом с целью затруднить дегазацию зараженной техники, снаряжения и т.д. Их готовят растворением в ИЮ 4—8 % полиметилметакрилата или его низкомолекулярных фракций с молекулярной массой (4—5)·10⁴.

Азотистые иприты (НГМ1, Нт\2, НН3)

Перед второй мировой войной в США, Англии, Германии был синтезирован новый класс высокотоксичных веществ — аналогов иприта, содержащих 2 р-хлорэтильные группы, — "азотистые иприты". В США основное внимание было обращено на ди(хлорэтил)алкиламины, в Германии — на N-дихлорэтиламин, названный затем "азотистым ипритом". По своим свойствам эти вещества имеют определенные преимущества перед ипритом (Н, НТ): более низкую температуру замерзания, более высокую летучесть и более выраженное быстрое действие в проявлении токсических эффектов.

Уничтожение ипритов остается большой и сложной проблемой. В США иприт уничтожают путем сжигания в специальных установках на о. Джонсон в Тихом океане. В нашей стране разработана двухстадийная технология. На первой стадии иприт путем химической дефазации превращается в нетоксичный продукт, который на второй стадии подвергается дальнейшей обработке.

Определенную опасность для соблюдения Конвенции могут представлять некоторые токсичные алкилирующие соединения, в частности азотистые иприты, так как побочные продукты их синтеза в промышленных масштабах могут накапливаться в мирное время в химической и фармацевтической промышленности как промежуточные продукты синтеза лекарственных противоопухолевых препаратов — аналогов азотистого иприта. В качестве примера можно отметить, что противоопухолевый препарат эмбихин имеет такое же строение, как химический агент "HN", обладающий более низкой температурой замерзания и большей летучестью, чем иприт.

Специфическое цитотоксическое действие ипритов на быстроделяющиеся клетки, подобное действию проникающей радиации, послужило основанием для применения этих соединений и их аналогов в качестве противоопухолевых препаратов. В основе радиомимического действия производных азотистых ипритов и других соединений, содержащих этиленминовые фуппировки, лежит способность этих соединений нарушать структуру и функцию ДНК путем алкилирования в основном пуриновых оснований, а также взаимодействие с ферментами обмена нуклеиновых кислот.

Рицин

Таинственный яд «рицин» завоевал умы мировых и отечественных СМИ. Он становится главным оружием террористов, приходя на смет' сибирской язве.

На самом деле, это средство далеко не так с рагапо, как может показаться. Для индивидуума, конечно, рицин смертелен, и смертелен безусловно. Но в качестве оружия массового поражения вытяжка из семян плодов клещевины, право, не впечатляет.

Рицин нестойк. Разлагается, к примеру, от ультрафиолета, то есть - от солнечного света. Чтобы вещество возымело действие, необходимо ввести его внутрь организма - попадание па КОЖУ, скажем, эффекта не производит. Впрочем, - растворяется 15 воде - можно отравить пищу.

Самая главная хитрость рицина - две составных части. Молекула этого вещества состоит из двух легко разделяющихся (и легко разделяемых) субъединиц. По отдельности они не обладают токсичностью а, соединившись в организме, - убивают. Впрочем, обеих единиц требуется равное количество, то есть не удастся, насытив население субъединицей, скажем, А, убить всех каплей субъединицы В.

Начинается смерть от рицина не сразу, а не ранее, чем через 15 часов. Поднимается температура, наливаются кровью глаза, возникают тошнота, рвота, кровавый понос, сильная боль в животе, судороги, психологическая заторможенность. Эпизоды мнимого благополучия сменяются утяжелением состояния. Смерть наступает через 6-8 дней при, увы, полной беспомощности медицины.

С биохимической точки зрения, субъединица В имеет транспортную функцию, обеспечивая проход субъединицы А через мембраны клеток. Субъединица А выключает ферменты рибосом, вследствие чего нарушается внутриклеточный синтез белков на этапе трансляции, то есть сборки аминокислот в упорядоченную цепь. Синтез белка прекращается. Количество необходимого рицина невелико - около одной сотой грамма вполне достаточно. Это количество можно получить из нескольких десятков грамм

семян. Таким образом, производство яда, который можно хранить и в кристаллической форме, - не очень масштабный процесс.

Изобретена вакцина от рицина - деактивированная форма токсина, обеспечивающая переносимость доз яда, в десятки раз превышающих смертельные. Впрочем, действие вакцины пока испытано лишь на морских свинках:

Авторучка, как известно, убивает так же верно, как и баллистическая ракета с разделяющейся боеголовкой. Ровно это сравнение и характеризует разницу между рицином и настоящим биологическим оружием. Над каждой потенциальной жертвой, к счастью, террориста со шприцем не поставишь.

Принципы оказания первой медицинской помощи при поражениях алкилирующими соединениями

С целью предотвращения поражения токсичными веществами и оказания медицинской помощи пораженным основными принципами защиты и лечения являются:

- профилактика поражений и защита от токсичных веществ;
- оказание первой помощи;
- лечение пораженных и оказание им квалифицированной и специализированной медицинской помощи.

Необходимо отметить, что антитоды специфического действия при поражении алкилирующими соединениями отсутствуют. Это объясняется особенностями механизма их токсического действия на организм человека. Как уже отмечалось ранее, при взаимодействии алкилирующих соединений с *нуклеофильными группами биомолекул* (аминогруппами, меркаптогруппами и др.) образуются прочные ковалентные связи (C-1M.C-5), реактивация которых с помощью антитодов практически невозможна.

Кроме того, подобных связей в клетках организма огромное количество (в молекулах белков, нуклеиновых кислот и других биосубстратах). Поэтому получить антитод, который бы избирательно реактивировал функциональные группы, алкилированные ипритом и другими алкилирующими соединениями, без воздействия на аналогичные связи в

белках и нуклеиновых кислотах, практически **невозможно**. Вот почему, несмотря на то, что иприт известен более 85 лет, до сих пор нет специфических антидотов для лечения пораженных им.

Медицинская помощь при интоксикации ипритами. Несмотря на замедленное проявление клиники, первую помощь необходимо оказывать немедленно после поражения. Она гтр/гусматршзает следующие мероприятия:

частичную санитарную обработку открытых участков кожи (в том числе лица) содержимым индивидуального противохимического пакета (ИПП -8) и обильное промывание глаз водой (в течение первых 5 мин);

- надевание противогаза;
- в случае ранения кожу в окружности раны обработать ИПП, на рану наложить стерильную салфетку и марлевую повязку;
- в случае попадания ОВ в желудок с пищей и водой рекомендуется обильное промывание его.

Необходимо эвакуировать людей из очага поражения и быстро сменить одежду.

Доврачебная помощь — лечение в зависимости от симптомов поражения: промывание глаз 2 % раствором гидрокарбоната натрия, промывание желудка, прием вширь таблеток от кашля, при тяжелых поражениях — подкожное введение кордиамина, при пероральных поражениях — промывание желудка и пероральный прием активированного угля.

Первая врачебная помощь оказывается после частичной санитарной обработки. При поражении глаз и наличии боли в них применяют 1 % раствор дикаина, за веки **закладывают** глазную мазь с антибиотиками, пораженному необходимо затемнить глаза.

При ингаляционных поражениях — промывание носоглотки раствором гидрокарбоната натрия и прием внутрь таблетки от кашля. По показаниям вводят кордиамин, антибиотики. В тяжелых случаях при симптомах развития отека легких применяют кислород, коргликон.

При поражениях кожи в стадии эритемы рекомендуется обработка пораженных участков этиловым спиртом. При наличии зуда кожу обрабатывают раствором димедрола. В стадии пузырей накладывают марлевую повязку с 1 % раствором хлорамина (дегазация и антисептическая

обработка). I [узыри лучше не вскрывать, а их содержимое извлекать с помощью шприца. При наличии эрозий и язв провести их обработку с последующим наложением марлевой повязки с антибиотиками. Не рекомендуются повязки по типу компрессов.

Пероральные поражения после обильного промывания желудка и последующего введения 10–15 г активированного угля лечат при наличии соответствующих признаков. Для снижения резорбтивных поражений внутривенно вводят 10–15 мл 30 % раствора тиосульфата натрия, подкожно - витамины С и группы В, внутривенно — раствор глюкозы. При поражении смесью иприта с люизитом (рецептура НБ) на протяжении всего лечения применяют антидот от люизита — унитиол.

Квалифицированная медицинская помощь включает в себя мероприятия, описанные выше в более полном объеме.

В случае тяжелых поражений уделяют внимание поддержанию дыхательной и сердечной деятельности, предупреждению развития отека легких, возникновению абсцессов и гангрены. При резорбтивном действии ОВ необходимо:

- внутривенное введение 30 % раствора тиосульфата натрия по 10–20 мл:
- применение витаминов С, В₁, В₂, В₆, В₁₂, метилурацила по 1 г 3 раза в день, нуклеата натрия — по 0,1–0,2 г 3 раза в день, анаболических препаратов типа неробола — по 0,005 г 3 раза в день:
- показано переливание крови по 200 мл через 5–6 дней:
- при угнетенном состоянии — нейростимуляторы (кофеин, коразол, сиднокарб по 0,005 г 1–2 раза в день).

Поражения кожи лечат как гнойно-трофические плохо заживающие язвы или раны. Так, пока язва или рана не очистилась от гнойно-некротического отделяемой», рекомендуются повязки с гипертоническим раствором хлорида натрия и с фурацилиновым раствором. Для очищения применимы протеолитические ферменты (2 % раствор хемотрипсина, стрептокиназы). I [осле очищения язвы используют ускоряющие эпителизацию и заживление средства (мазь Вишневского, метилурациловая мазь и мазь с антибиотиками). Рекомендованы термопарафиновые аппликации (до 50–60 °С) в течение 10–12 дней, гелиотерапия.

ультрафиолетовое облучение в субэритемных дозах. При наличии более применимы болеутоляющие медикаменты.

4. Тиоловые яды

Патогенез и механизмы токсического действия тиоловых ядов

Общие положения

Токсикология тиоловых ядов и в первую очередь металлов рассматривается как один из ведущих разделов промышленной токсикологии прежде всего в связи с преимущественно профессионально обусловленным контактом с этими элементами в чистом виде, а также в сплавах, огромном количестве неорганических и органических соединений, используемых практически во всех сферах хозяйственной деятельности человека. Широкое распространение указанных элементов и их соединений в природе, постоянно возрастающее антропогенное загрязнение ими окружающей среды, которое приняло глобальный характер, явились основой интенсивного изучения металлов в экологической токсикологии. Наибольшее значение имеют тяжелые металлы, или тиоловые яды.

К тиоловым ядам относятся химические вещества, способные блокировать сульфгидрильные (SH-) группы белков и тем самым нарушать обменные процессы в организме.

Хотя в группу ферментных ядов входят многие элементы и соединения неорганической и органической природы, с понятием "тиоловые яды" прежде всего ассоциируются мышьяк и тяжелые металлы (кадмий, ртуть, свинец), а также медь, железо, кобальт, цинк, марганец, молибден, хром, ванадий, никель. Поэтому в данном разделе будут рассмотрены именно представители названного класса ядовитых веществ общетоксического действия. Правильнее было бы назвать эти химические агенты блокаторами функционально активных групп белков, так как они связывают также аминные, карбоксильные и другие группы, хотя и в существенно больших дозах.

Сульфгидрильные группы, как правило, блокируются при более низких концентрациях соединений трехвалентного мышьяка, тяжелых металлов и других тиоловых реагентов, что, вероятно, и послужило основанием для такого группового названия этих ядов. Важно подчеркнуть, что предпочтительными

лигандами для тяжелых металлов являются пептиды и аминокислотные остатки белков, тогда как взаимодействие с низкомолекулярными серосодержащими лигандами у них не столь однозначно по своим вероятным биологическим эффектам. Поэтому рассмотрение природы тяжелых металлов, их физико-химических свойств, предпочтительных органов-мишеней, объектов взаимодействия в организме — важная задача в раскрытии патогенетических механизмов вероятных отравлений и заболеваний химической этиологии, связанных с токсическим воздействием тиоловых ядов.

Вопросы клиники, лечения и профилактики острых и хронических отравлений тяжелыми металлами изучены достаточно хорошо, тогда как патогенетические механизмы токсического действия описаны лишь фрагментарно и требуют дальнейшего изучения.

В патогенезе отравлений и функциональных нарушений организма, экспонированного тяжелыми металлами, тесно сочетаются специфические элементы (избирательная токсичность) и реакция стрессорного, неспецифического характера.

Это определяется особенностями рассматриваемой группы ядов, с одной стороны, и различиями в реагировании организмов на их поступление, обусловленными фил о- и онтогенетическими отличиями, — с другой. В первом случае важно учитывать физико-химические свойства металла в элементарной, ионизированной (соли) и соединенной с органическим лигандом формах. Имеются четыре основные группы факторов, определяющих избирательную (Лигандами называют вещества, связывающие металлы. Если металл при связывании с лигандом заключен между двумя элементами (Ы, О, 8), образуется хелатное кольцо. В таком соединении металл более прочно связан с лигандом. Термин "хелат" происходит от греческого слова κηλε — клешня краба.). Токсичность ядов в этом плане: ионизация, редокс-потенциал, стерические особенности ковалентной связи и растворимость. Однако перечисленные свойства отнюдь не относятся к категории независимых и конвергируют в широких пределах. Например, метильная группа повышает липофильность соединения, препятствуя присоединению молекулы к соседней двойной связи. Электронодонорная метильная группа при наличии ее связи с атомом углерода понижает кислотность и ведет к росту основности соединения с существенным изменением его биологической активности.

Значение указанных закономерностей наиболее легко прослеживается при рассмотрении мышьяк-, олово-, свинец- и ртуторганических соединений, биологические эффекты которых обусловлены свойствами металла, органического лиганда и молекулы в целом.

Что касается объекта воздействия, то большая часть металлов относится к категории биоактивных и необходимых для нормальной жизнедеятельности организма. Это вызывая- негативные реакции, изменение физиологических функций и метаболизма не только при избытке, но и при недостатке микроэлементов в организме.

Отличительная особенностью рассматриваемой группы токсикантов является их выраженная способность к материальной кумуляции в биообъектах с возможными признаками гокепческого действия после более или менее продолжительного латентного периода (хронотропность данной группы ядов).

Безусловно, существуют определенные особенности клинических проявлений отравлений тяжелыми металлами при разных путях их поступления в организм, зависящие от соотношения местного и общего (общетоксического) компонентов повреждения и реагирования, распределения ядов в тканях и скорости достижения критической концентрации металла в органе, т.е. такой концентрации, когда в любой из его клеток возникают обратимые или необратимые неблагоприятные функциональные изменения. При этом за критический орган принят такой, в котором впервые или раньше достигается критическая концентрация металла при определенных условиях для данной популяции данного биологического вида. При этом для данной группы ядов биохимические изменения в организме человека и животных являются наиболее показательными.

Ведущим механизмом токсического действия тяжелых металлов признается угнетение ими многих ферментных систем в результате блокирования сульфгидрильных и других функциональных групп в активных центрах и иных биологически важных участках белковых молекул.

Традиционно объектами наиболее пристального внимания являются ферментные системы энергетического обмена. Например, ведущим процессом в механизме токсического действия мышьяка и арсенидов, кадмия, свинца, ртути и других металлов, принадлежащих к числу меркаптидообразующих тиоловых ядов, является блокирование 8Н-групп пируватоксидазной системы,

которая содержит липоевую кислоту. На ее примере был прослежен один из ставших классическим в токсикологии биохимических механизмов токсичности, давший начало систематическому изучению тиоловых ядов, позволивший кардинально решить проблему их антидотной терапии, а также положивший начало широкому использованию химических соединений с известным механизмом действия и природных ядов в препаративной биохимии, молекулярной биологии, фармакологии и экспериментальной терапии.

Физико-химические основы токсичности тяжелых металлов как тиоловых ядов

Как известно, к тяжелым металлам относятся элементы, обладающие металлическими свойствами и имеющие высокую плотность. Некоторые ангоры относят к этой группе более 40 элементов.

Титловые группы белков, их роль в клеточном метаболизме и патогенезе отравлений тяжелыми металлами

Практически любая биологическая система реагирует на следовые количества катионов тяжелых металлов, поступающих из внешней в ее внутреннюю среда. В качестве лигандов в организме млекопитающих могут выступать аминокислоты, пептиды, нуклеотиды, порфирины, гормоны и белки. Однако в тканях и биологических жидкостях организма металлы прежде всего связываются с пептидами и аминокислотными остатками белков.

Характеристика основных групп атомов в аминокислотах и пептидах, потенциально способных к связыванию металла, оказывает существенную помощь в изучении взаимосвязи металлов с белками. Однако последняя может существенно отличаться за счет оградгичешш, накладываемых третичной структурой белка, где активность функциональных групп подчиняется геометрическим требованиям, налагаемым цепью белка и контактом с другими группами, координированными с тем же атомом металла. Белок замещает ряд молекул воды или другого монодентатного лиганда из окружения иона металла, придавая образуемому хелатному комплексу дополнительную термодинамическую устойчивость. Кроме того, активные центры ферментов, в том числе и металлоферментов, находятся в полостях белковой структуры, которые выстланы главным образом неполярными боковыми цепями аминокислот и

моделируют неводные растворы. Следовательно, связывание металла таким активным центром или вблизи него осуществляется в неводных растворах, где физико-химические закономерности существенно отличаются от таковых в водных растворах электролитов, в которых обычно изучается взаимодействие металлов с пептидами.

Среди функциональных групп белковых молекул высокой реакционной способностью и разнообразием химических реакций выделяются серосодержащие, особенно сульфгидрильные группы, необходимые для проявления биологической активности и поддержания макромолекулярной структуры многих белков.

§Н-группы не образуют в белках каких-либо внутримолекулярных ковалентных связей, помимо дисульфидных и связей, опосредованных через ион металла. Нарушение комплекса в результате модификации §Н-группы (вытеснения из связи с ионом металла) может приводить к изменению структуры белка, а также оказывать непосредственное деформирующее влияние присоединившейся молекулы ингибитора (ее гидрофильного либо гидрофобного радикала или заряженной группы) на соседние участки белковой глобулы и ее влияние на взаимодействие между субъединицами.

Активность большинства ферментов подавляется множеством соединений. Процесс часто отличается высокой специфичностью. Ингибирование ферментов лежит в основе действия большинства токсикантов и лекарственных средств, в том числе и тиоловых ядов. Они могут выступать как конкурентные ингибиторы, структурно аналогичные субстрату, при этом обратимо связываются с субстрат-связывающим центром. В ряде случаев может иметь место неконкурентное ингибирование — ингибитор связывается не только со свободным ферментом, но и ферментсубстратным комплексом. Ингибитор соединяется одновременно с субстратом, отличается от него по своей структуре и связывается с аллостерическим центром.

Подавление активности фермента может быть связано с искажением его трехмерной структуры (конформации). При действии тиоловых ядов это может быть обусловлено как нарушением трехмерной структуры молекулы белка, так и происходить вследствие нарушений внутримолекулярных связей либо из-за деформирующего влияния ингибитора на молекулу белка.

Связанный ингибитор может также экранировать активный центр. Бло-

кирование 8Н-групп затрудняет возвращение белка в исходную, более энергетически выгодную и более стабильную конформационную форму.

Иногда связывание с аллостерическим центром ведет к активации фермента.

При недостатке в пищевом рационе никеля у цыплят развиваются дерматиты, в клетках происходит набухание митохондрий, расширение перинуклеарного пространства, нарушение функции мембран.

Для понимания механизмов действия тиоловых ядов необходимо вначале рассмотреть химические свойства сульфгидрильной (-SH) группы цистеина, дисульфидной (-S-S-) группы цистина и тиоэфирной (-S-CH₃) группы метионина, а также данные о роли серосодержащих групп в ферментах и других биологически активных белках.

Участие этих групп в ферментативном катализе и связывании субстратов и кофакторов (ионов металлов и коферментов) нередко определяет спектр изменений в организме при поступлении тиоловых реагентов, в том числе арсенита и тяжелых металлов. При реакции SH-групп с ионами металлов образуются меркаптиды.

В отличие от реакций алкилирования реакции меркаптирования носят обратимый характер, но равновесие смещено в сторону образования слабодиссоциирующих меркаптидов. Ионы металлов легко реагируют с недиссоциированными SH-группами. Одновалентные катионы серебра, меди, золота и двухвалентные катионы ртути, свинца, кадмия и цинка, а также соединения трехвалентного мышьяка и сурьмы обладают особенно высоким сродством к SH-группам. Старое название тиолов "меркаптаны" происходит от латинского "тегсипс аршт" — соединенный с ртутью. Сродство ионов двухвалентных металлов к SH-группам уменьшается в такой последовательности: $Hg^{2+} > Pb^{2+} > Cu^{2+} > 2P^{+}$. Однако если ионы ртути блокируют сульфгидрильные группы белков, цистеина, унитиола, гемоглобина и небелковых гемоллизатов эритроцитов, то не отмечалось, например, блокирования тиоловых групп унитиола ионами кадмия, олова и свинца. В то же время ионы кадмия и свинца блокировали SH-группы цистеина.

Существенные различия выявлены в степени связывания ионов тяжелых металлов с SH-группами гемоглобина. В связи с тем, что SH-группы в белках обязаны своему наличию остаткам цистеина, это обстоятельство служит

подтверждением того факта, что реакционная способность 8Н-групп во многом зависит от структуры соединения, в которое они входят, о чем свидетельствуют многочисленные экспериментальные исследования.

Влияние тиоловых реагентов на упомянутые физиологические функции обусловлено блокированием 8Н-групп ферментов и других белков, а также низкомолекулярных, функционально важных тиолов, выполняющих роль кофакторов или простатических групп в различных ферментных системах.

8Н-группы отличаются исключительно высокой реакционной способностью и многообразием химических реакций. Они вступают в реакции алкилирования, ацилирования, окисления, тиолдисульфидного обмена, реакции с сульфенилгалонидами, образования меркаптидов, полумеркапталей, меркаптолов, комплексов с переносом заряда и др. Большинство реагентов на различные функциональные группы белка наиболее быстро реагируют со свободными 8Н-группами. Во многих из этих реакций 8Н-группы принимают участие в форме меркаптидного иона.. Меркаптидные группы— более сильные нуклеофилы, чем другие группы белка.

Не менее важным элементом токсического действия зноловых ядов является нарушение ими проницаемости клеточных мембран.

Монотиолы реагируют с соединениями трехвалентного мышьяка, образуя гидролизующиеся моно- и дитиоарсениты. Дитиолы реагируют с арсе-ноксидами или арсенитом с образованием циклических дитиоарсенитов, которые значительно стабильнее, чем моно- и дитиоарсениты, возникающие при реакции с монотиолами.

Именно с учетом сказанного показателен механизм токсического действия мышьяка в организме. Арсенат AsO_4 подобен фосфату по таким химическим свойствам, как размер молекулы, структура и способность вступать в биохимические реакции. Но эфиры мышьяковой кислоты обладают гораздо меньшей устойчивостью; если они образуются на поверхности фермента, то легко гидролизуются при отщеплении от фермента. Этим объясняется высокая токсичность соединений мышьяковой кислоты. Арсенат может замещать фосфат во всех фосфоролитических реакциях, например в реакциях расщепления гликогена, катализируемых гликогенфосфорилазой. Появляется промежуточный продукт глюкозо-1-арсенат, который быстро гидролизуется с образованием

глюкозы (арсенолиз). Арсенат разобшает процессы окисления и фосфорилирования. Он же частично замещает фосфор в стимуляции дыхания митохондрий с разобшением окислительного фосфорилирования. Идет медленная реакция превращения соответствующего нефосфорилированного субстрата.

От описанного патогенетического механизма существенно отличается токсическое действие арсенита. Он способен энергично реагировать с тиоловыми группами, особенно дитиолами, например липоевой кислотой. Блокируя окислительные ферменты, зависящие от липоевой кислоты, арсенит способствует накоплению пирувата в тканях.

Отмечены различия в действии двух типов соединений трехвалентного мышьяка: монозамещенного ($K-A5=O$) и дизамещенного ($K-A5C1-K'$). Первые эффективно блокируют 8Н-группы, а вторые — нет. Торможение некоторых ферментов (сукцинатдегидрогеназы, альдегиддегидрогеназы, глутаминсинтетазы, тиолтрансацилазы, люциферазы, ацетил-КоА-карбоксилазы) арсенитом резко усиливается в присутствии моно- и дитиолов. Вероятно, роль тиола состоит в восстановлении дисульфидной группы белка в сближенных 8Н-группах, реагирующих с арсенитом.

Применение арсенита и арсеноксидов способствовало выявлению дитиоловых группировок (пространственно сближенных пар 8Н-групп, принадлежащих остаткам цистеина) в активных центрах дигидролипоеатдегидрогеназы и некоторых альдегиддегидрогеназ. Это действие было впервые обнаружено на пируватоксидазной системе, которая содержит ковалентно-связанный дитиоловый кофактор — липоевую кислоту. Признаком наличия дитиоловой группировки является высокая чувствительность фермента к торможению низкими концентрациями арсенита или арсеноксидов. Ферменты, ингибированные препаратами мышьяка, полностью реактивируются при добавлении избытка димеркаптопропанола. При этом монотиолы малоэффективны.

8Н-группы, входящие в состав активных центров ферментов, при взаимодействии с субстратами подвергаются обратимому превращению в 8-8-группы. Однако последние существуют в белках самостоятельно и играют определенную роль в их структуре и функционировании. Связь между двумя двухвалентными атомами серы прочнее, чем связь между двумя атомами кислорода. Дисульфидные группы образуются также в процессе окисления (де-

гидрирования) 8Н-1рупп низкомолекулярных тиолов и белков в "мягких" условиях. Скорость и характер окисления 8Н-групп зависят от рН, температуры, пространственного расположения сульфгидрильной ф\тшы в белке и других условий.

Одной из причин изменений в макромолекулярной структуре белков при блокировании 8Н-групп может быть разрыв внутримолекулярных связей, в образовании которых принимают участие 8Н-группы (их возможная роль в гидрофобных взаимодействиях), нарушается упаковка неполярных боковых цепей, аминокислотных остатков внутри молекулы белка.

Дисульфидные группы восстанавливаются тиолами. В организме действует тиолдисульфидный обмен, например с глутатионом.

Глутатион представляет собой трипептид γ -глутамилцистеинилглицин, который существует в восстановленной (Г-8Н) и окисленной (Г8-8Г) формах. Его функции в клетках весьма разнообразны. Все функции глутатиона выполняются при участии 8Н-группы. Он осуществляет перенос аминокислот через клеточные мембраны. В тканях есть глутамильный цикл, ответственный за синтез глутатиона:

АТФ + глицин + цистеин + глутамат + оксипролин \rightarrow глутатион (Г-8Н)

Глутатион защищает 8П-1руппы внутриклеточных ферментов от окисления, блокирования тяжелыми металлами и другими ядами; участвует в защите тканей от радиационных поражений, в устранении свободных радикалов и перекисей. Окисленный глутатион восстанавливается под действием глутатионредуктазы в результате окисления NADPH в NADP^+ , восстановление которого происходит за счет глucose-6-фосфатдегидрогеназы и 6-фосфоглюконатдегидрогеназы в реакциях пентозофосфатного цикла.

При длительных воздействиях развивается функциональная недостаточность защитной системы, в тканях мозга накапливаются продукты, которые окисляют поверхностно расположенные и структурно замаскированные белковые 8Н-группы, что лежит в основе структурно-функциональных нарушений, прежде всего в тканях мозга.

Необходимо подчеркнуть, что функциональная активность Г-8Н проявляется как самостоятельно, так и в сочетании с белковыми системами.

Введение РВ снижает интенсивность второй фазы метаболизма

ксенобиотиков, хотя истощение Г-8Н не является обязательным фактором, участвующим в изменении функциональной активности глутатион-5-трансферазы. Дисульфид глутатиона участвует в регуляции белкового синтеза, а также в окислительном фосфорилировании

Важная физиологическая функция глутатиона состоит в обезвреживании чужеродных органических соединений, что имеет прямое отношение к биотрансформации мегаллоорганических соединений, т.е. и тиоловых ядов.

Глутатион вступает в реакции сочетания с теми соединениями, которые содержат электрофильные атомы, способные реагировать с 8Н-группой. Эти реакции катализируются глутатион-8-трансферазами, представляют начальный этап образования меркаптуровых кислот. Образование конъюгатов с Г-8Н является в то же время одним из путей активации ксенобиотиков, возникновения цитотоксических, генотоксических или мутагенных соединений. Образование конъюгатов с Г-8Н — преобладающий путь биотрансформации галогенированных алкенов и активации других токсикантов, что рассматривается как типичный альтернативный путь функционирования Г-8Н. В результате метаболизма глутатионовых конъюгатов ксенобиотиков образуются реактивные интермедиаты, способные ковалентно связываться с клеточными макромолекулами и, таким образом, оказывать цитотоксическое действие

Реакционная способность 8Н-групп даже в нативных белках варьирует в широких пределах (легко реагирующие, вяло реагирующие и замаскированные, или скрытые). Неодинаково реагируют на связывание 8Н-групп и тиоловые ферменты, хотя резких границ между различными типами 8Н-групп не существует. В 13 белках реакционная способность 8Н-групп ниже, чем в простых тиолах, и возрастает при денатурации

8Н-группы, расположенные в активных центрах ферментов, активированы в результате образования водородных связей с соседними функциональными группами, например имидазолом или карбоксилатом. Участие протона 8Н-группы в образовании водородной связи приводит к увеличению электронной плотности у атома серы и, следовательно, к возрастанию его нуклеофильных свойств.

Маскирование 8Н-групп происходит в результате замедления или отсутствия их реакции со специфическими тиоловыми реагентами. Встречается

чаще, чем активация.

Из различных типов взаимосвязей в белках, в которые могут быть вовлечены ЗН-группы, наиболее вероятны гидрофобные.

Функция §Н-группы заключается в образовании тиоэфирной связи с ацильной группой молекулы субстрата. Две 8Н-группы, сближенные в третичной структуре белка, образуют активный центр, доказательством чему являются инактивация фермента низкими концентрациями арсенита, который обладает высоким сродством к дитиолам, а также конкурентные отношения между субстратами и арсенитом. Дитиолы легко реактивируют фермент. ЗН-группы белка могут играть роль реакционноспособного акцептора при реакциях ферментативного переноса ацильных, амидных, фосфатных и других остатков.

8Н-группы окислительных ферментов могут играть роль промежуточных переносчиков электронов от субстратов к акцепторам, например к НАД⁴⁺.

Помимо прямого участия в каталитическом акте 8Н-группы, входящие в состав активных центров ферментов, могут также играть роль в установлении связей между апоферментом и молекулами субстрата или кофермента.

В этом случае они входят в состав контактного участка активного центра. Доказательством служит тот факт, что сукцинат, фумарат и малонат защищают 8Н-группы СДГ от действия не только окислителей, но и алкилирующих агентов, соединений трехвалентного мышьяка и ионов ртути.

Однако было бы неправомерным относить все проявления токсического действия тиоловых ядов лишь за счет специфических особенностей поражаемых ими белковых систем. Не менее важную роль играют и особенности химического строения, вероятные биологические функции и количественные параметры содержания в организме конкретных металлов.

Например, кадмий влияет не только на активность ферментов и белковый обмен, но и на углеводный обмен, вызывая гипергликемию. Он угнетает синтез гликогена в печени, нарушает фосфорно-кальциевый обмен, вмешивается в метаболизм ряда микроэлементов, таких как Zn, Si, Fe, Mn, Se. На токсичность Са влияет содержание в пищевом рационе белка, витаминов С и Э, а также Ca, Zn, Si, Fe, Se.

Как известно, ионы металлов относятся к ингибиторам микросомальных монооксигеназ 4-го типа, которые тормозят синтез и ускоряют распад

цитохрома Р-450. Их действие направлено преимущественно на гемовую часть цитохрома, как это четко показано для неорганических соединений свинца, а активация либо ингибирование ПОЛ может носить вторичный дозозависимый характер.

С пероксидацией липидов в органах-мишенях связывают острую токсичность Ni^{+} . И хотя этот механизм представляется в известной мере гипотетическим, процесс может развиваться по следующим четырем основным направлениям:

- замещение никелем железа и меди в интрацеллюлярных структурах;
- ингибирование никелем клеточных систем антиоксидантной защиты, прежде всего каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, альдегиддегидрогеназы и других ферментов, которые защищают клетку от свободнорадикального окисления или которые метаболизируют продукты ПОЛ;
- генерирование кислородных свободных радикалов,
- никель может усиливать деградацию липопероксидов из липидно-кислородных радикалов за счет усиления аутокаталитического перекисления полиеновых жирных кислот.

Необходимо подчеркнуть, что эти механизмы не взаимоисключают друг друга и могут проявляться одновременно.

Токсикокинетика и токсикодинамика тиоловых ядов

Соединения тяжелых металлов могут поступать в организм ингаляционным, перкутаным, пероральным путями, а также парентеральным способом. Однако если поступление ядов в дыхательные пути и на кожу, как правило, носит профессионально обусловленный характер, в плане развития бытовых отравлений наибольшее значение имеет пероральный путь их попадания в организм. Поступившие в организм тиоловые яды распределяются в органах и тканях крайне неравномерно, что затрудняет сопоставление, особенно в ряду металлов.

До 50 % введенного ингаляционным путем Co^* содержится в легких. При поступлении в ЖКТ в организме задерживается от 1 до 8 % введенной дозы.

Пары ртути при ингаляции почти на 100 % абсорбируются в альвеолах легких, переходя в $\text{H}^{+2\Gamma}$ в эритроцитах и тканях организма. В ЖКТ поглощается

не более 10 % введенной H«. но этот показатель существенно возрастает у детей, причем 75—90 % введенной дозы выводится через кишечник. В почки попадает 50—90 % H", от общего содержания в организме. Относительно высокие уровни отмечены в гонадах и железах внутренней секреции.

Проникая через клеточные и субклеточные мембраны. Но задерживается на них, распределяясь по всем субклеточным фракциям. Различия в содержании Hг в разных фракциях клетки можно объяснить, вероятно, неодинаковым сродством к ней функциональных групп биомолекул субклеточных частиц. Влияние H» на уровень и скорость синтеза ДНК и РНК в клетках культуры и тканях живого организма является, по-видимому, следствием избирательной локализации этих соединений в ядерной фракции клетки. С обнаруженными особенностями ее внутриклеточного распределения можно связать развитие патологических изменений физиологических и биохимических процессов в организме, в частности ее гонадотоксическое, эмбриотоксическое и мутагенное действие.

Отличное от ртути и свинца распределение в клетке свойственно СМ. Значительная его часть накапливается в надосадочной части гомогената печени, что объясняется способностью Сс! вызывать индукцию и связываться с белком тионеином, содержащимся в этой фракции печени. Такое же распределение установлено в клетках монослойной культуры гепатоцитов.

Неорганические соединения свинца задерживаются в легких на 35—50 %. При поступлении в ЖКТ этот показатель составляет 15—50 %, что связано с режимом питания, диетой, возрастными особенностями и другими факторами. Концентрация в крови (РЬВ) достаточно четко коррелирует с введенной дозой свинца. Распределение в мягких тканях существенно отличаются от таковых для костной ткани. Если в крови и мягких тканях **концентрация РЬ** снижается вдвое примерно за 35—40 дней, то в костях этот показатель составляет примерно 27 лет'. При этом необходимо подчеркнуть, что I! зависимости от возраста в костях депонируется 75—94 % абсорбированного РЬ. Мобилизация его в различных стрессовых ситуациях (болезнь, голодание, отравление другими ядами) может давать патологические проявления у ранее практически здоровых людей. Особенно важен этот момент при беременности, когда мобилизация РЬ может стать угрозой здоровью матери и плода, тем более что в пупочной вене концентрация РЬ составляет

до 90 % от таковой в крови матери. Из организма свинец выводится преимущественно почками, что существенно отличает его соединения от соединений ванадия, которые только на 30 % выводятся с мочой, а на 70 % — с фекалиями, и от солей хрома Cr (III), которые практически полностью экскретируются через кишечник. Если наивысшая концентрация в день в легких в 20 раз выше, чем в других органах, хрома — в селезенке и почках, то кадмий и ртуть аккумулируются в основном в почках. Примерно такие соотношения получены для соединений трех- и пятивалентного мышьяка; неорганические и метилированные его соединения выводятся из организма через почки за несколько дней на 46 % и более от полученной дозы. Прием неорганических соединений азота приводит к образованию в организме диметиларсиновой и (в существенно меньшей степени) монометиларсиновой кислот. При этом азот (V) предварительно восстанавливается в азот (III).

Никель распределяется достаточно равномерно в легких, печени, почках, селезенке, гонадах, а его содержание в щитовидной железе и надпочечниках примерно в 10 раз выше. Через кожу человека всасывается до 88 % наносимого препарата. 90 % никеля выводится через кишечник, а 10 % — через почки. Вводимый в организм кобальт обнаруживается в крови (при интратрахеальном поступлении) уже через 5 мин. В отличие от свинца, кобальт отличается более высоким содержанием в плазме, чем в эритроцитах.

Приведенные данные позволяют получить общую картину и основные особенности поступления, распределения и выведения из организма ведущих представителей рассматриваемого класса токсикантов.

Применительно к ртути, например, хорошо известно, что практически вся поступившая в организм ртуть достаточно быстро ионизируется, а все органические соединения переходят в метилртуть. Однако получены многочисленные подтверждения того, что обратимость указанных процессов лежит в основе одномоментного определения различных форм этого металла в ионизированной, нейтральной и органической формах.

Практически весь поступающий в кровь свинец абсорбируется эритроцитами, а затем откладывается в костях (для сравнения укажем, что в крови приблизительно одинаково распределяется между эритроцитами и плазмой крови, но органические соединения преобладают в эритроцитах).

На эти процессы влияет достаточно много экзо- и эндогенных факторов.

Известно, что желудочно-кишечная абсорбция РЬ зависит от состава диеты, энергетического баланса, а его аккумуляция снижается в присутствии кальция, железа, фосфата, витаминов Э и Е. При молочной диете значительно повышается аккумуляция Са в организме, тогда как поливалентные катионы Са и 2п подавляют его адсорбцию путем изменения его способности прикрепляться к мембране кишечника. Такие соотношения и особенности токсикокинетики установлены и для других тяжелых металлов.

Всасывание, распределение и выведение тиоловых ядов из организма регулируется в первую очередь на клеточном уровне за счет механизмов мембранного транспорта от простой диффузии до активного транспорта через мембраны, чему в значительной мере способствует относительная легкость связывания металлов в катионной форме с мембранными и клеточными белками.

Если растворимость является фактором, ограничивающим поступление токсикантов в клетку, то адсорбционное и химическое связывание действует в обратном направлении. Это действие проявляется тем сильнее, чем ниже концентрация поглощаемых клетками химических соединений. Обратимая денатурация клеточных белков при связывании с тиоловыми ядами является важным регулирующим фактором поступления ионов металлов в клетку.

Токсичность металлов обусловлена разными механизмами, кинетика аккумуляции и выведения из организма характеризуется нелинейными соотношениями с вводимой дозой, а их токсикодинамика (и в первую очередь металлорганических соединений) может быть описана достаточно сложными моделями с учетом вклада каждой составляющей в этот процесс.

Острые отравления

Острые отравления тяжелыми металлами профессионального характера благодаря комплексу эффективных превентивных мер чрезвычайно редки. Они могут возникать при аварийных ситуациях, при несчастных случаях на производстве и в быту (случайные отравления), носить суицидный (попытка к самоубийству) либо криминальный (с целью убийства) характер либо в боевых условиях.

Статистика ВОЗ и национальных органов здравоохранения разных стран свидетельствует о наличии острых отравлений ядами рассматриваемой

фугшы, в том числе и со смертельным исходом, которые при интоксикациях рассматриваемыми токсикантами могут достигать 20—25 %.

I Применительно к данному виду ядов, как и представителям всех остальных групп, диагноз "отравление неизвестным ядом" действительно не имеет практической ценности, а предполагает выявление специфических признаков, характеризующих групповую и (или) индивидуальную избирательную токсичность предполагаемого яда. В то же время на пути даже очень активно и скрупулезно проводимого скрининга симптоматики острого отравления врач-токсиколога ждет разочарование, так как среда многообразных клинических проявлений такого рода патологии химического генеза избирательное (специфическое) токсическое действие занимает достаточно скромное место, существенно уступая обилию неспецифических симптомов. При молниеносных формах отравления и первые, и вторые иногда просто не успевают развиться.

Знание клинической картины, подкрепленное данными анамнеза и лабораторного исследования, позволяет удовлетворительно осуществлять диагностику острых отравлений, в том числе и толовыми ядами.

С учетом перечисленных видов отравлений, а также физико-химических свойств широко применяемых на производстве и в быту конкретных веществ и соединений наиболее частым путем поступления данного вида ядов в организм следует считать пероральный, что определяет в значительной мере общую симптоматику поражений, этапность развития клинических проявлений и другие диагностически важные особенности отравления.

У 97,3 % больных, поступающих в клинику с острыми отравлениями, наблюдаются ЖКТ-поражения, обусловленные, главным образом, раздражающим действием ионизированных форм токсикантов. Местораздражающее действие на слизистые оболочки присуще подавляющему большинству неорганических и органических представителей данного класса, в первую очередь в достаточной мере растворимых, хотя воспалительные эффекты в местах поступления в организм аэрозольных частиц тяжелых металлов (дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт) также достаточно выражены. Именно с этими патогенетическими механизмами связаны такие общие симптомы, как боль при глотании, тошнота, рвота, металлический вкус во рту, боль по ходу пищевода, в животе (преимущественно в эпигастральной области либо разлитые). В тяжелых случаях отмечается

повторный жидкий стул, у 22 % пострадавших уже в первые часы возникают пищеводно-желудочные и кишечные кровотечения.

При обследовании больных отмечаются гиперемия зева и задней стенки глотки, боль при пальпации шейного отдела пищевода, эпигастральной области, по ходу кишечника, чаще в нисходящем отделе толстого кишечника либо разлитая болезненность при пальпации живота. Такая боль наиболее патогномична для отравлений свинцом, когда она может носить характер кишечной колики.

Выделительный стоматит и колит обусловлены выделением тяжелых металлов слизистыми оболочками полости рта и толстого кишечника, причем стоматит наиболее характерен для отравлений соединениями ртути и свинца. Он проявляется темной сульфидной каймой на деснах, болями в полости рта, в горле при глотании, гиперемией, набуханием, кровоточивостью, изъязвлением десен, расшатыванием зубов, слюнотечением, увеличением и болезненностью при пальпации подчелюстных лимфатических узлов. Выделительный колит варьирует от катарального до некротически-язвенного, иногда сопровождаемого повторными кишечными кровотечениями. Для соединений мышьяка более характерен острый холероподобный гастроэнтерит, который появляется вследствие местного (энгерального) токсического действия, приводящего к парезу капилляров стенок кишечника, повышению проницаемости сосудов и трансудации большого количества жидкости в просвет кишечника (гастроинтестинальная форма отравлений).

Тошнота и рвота, ожог слизистых оболочек ЖКТ — наиболее частые признаки острых отравлений соединениями ртути, мышьяка и меди. При отравлении мышьяком рвотные массы имеют зеленый, а меди — голубой и голубовато-зеленый цвет.

Обширный ожог пищеварительного тракта приводит в 25,7 % случаев к развитию экзотоксического шока, который чаще отмечается при отравлениях соединениями мышьяка, меди и хрома. Экзотоксическим шоком предлагается обозначать особую реакцию организма на чрезвычайное по своей силе или длительности острое химическое воздействие с признаками шока. Он развивается в первые часы после отравления и обуславливает 60—70 % летальности. Шок при острой химической болезни — разновидность гиповолемического шока, в основе которого лежит резкая плазмотеря как

результат расстройств сосудистой регуляции различного генеза. В данном случае она связана с повреждением слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, является причиной уменьшения венозного возврата к сердцу, снижения ударного объема сердца и артериального давления. Именно последнее служит стимулом симпато-адреналовой системы с выбросом в кровь катехоламинов. Это в свою очередь приводит к распространенной вазоконстрикции (кроме сосудов сердца и мозга) как проявлению мобилизации адаптивных резервов, что известно как централизация кровообращения.

На время компенсируются явления шока, сохраняются на удовлетворительном уровне минутный объем сердца и артериальный тонус. Но уменьшение кровоснабжения органов и тканей приводит к их ишемии, развивается клеточная гипоксия за счет нарушения аэробного метаболизма, сопровождающаяся накоплением недоокисленных продуктов обмена и развитием ацидоза.

Преимущественно кардиогенный шок развивается не только при отравлении тяжелыми металлами, но и при остром отравлении ФОС, дихлорэтаном, снотворными препаратами, раздражающими ядами (аммиак, хлор), т.е. практически не зависит от вида химического агента. По развитию гиповолемии определяется при разных видах интоксикаций неодинаковыми механизмами, что необходимо учитывать при назначении терапевтических средств.

При ингаляционных отравлениях, вызванных вдыханием паров и пыли оксида Селенит развивается токсическая пневмония, а затем отек легких. Симптомы появляются через 1–8 ч скрытого периода (при более низких концентрациях явления интоксикации наблюдаются спустя 10–36 ч). Первый признак отравления — раздражение гортани. Затем появляются сильный кашель, тяжелая одышка, повышение температуры, боль в грудной клетке, тошнота, рвота, цианоз, отек легких. В этот период наблюдаются раздражение слизистых оболочек верхних и глубоких дыхательных путей, сладкий вкус во рту, боль в области лба, головокружение, слабость, тошнота, боль в подложечной области. Возникают трахеит, бронхит, бронхиолит с приступами судорожной (-) кашля с мокротой, сильной одышкой и синюхой, часто развиваются пневмонии, отек легких, возникает боль за грудиной, в суставах, застойные явления (расширение сердца, увеличение печени). При тяжелых

ингаляционных отравлениях возможна смерть на 3–5-е сутки от отека легких или бронхопневмонии. Подобная картина характерна также для соединений ртути. Ингаляция паров соединений меди и цинка приводит к резкому подъему температуры (до 39–40 °С) и развитию признаков лихорадки: головная боль, общая слабость, одышка, сухой кашель.

Для большинства ядов данной группы, особенно меди, мышьяка, свинца, характерно развитие гемолитической и гипохромной анемии.

При отравлении кадмием в крови повышается число лейкоцитов, нейтрофилов и эритроцитов. Лейкоцитоз исчезает через 2 дня, но сохраняется увеличенное число эритроцитов. При отравлениях сулемой ($H < 0$ в крови вначале увеличивается содержание гемоглобина и эритроцитов, затем развивается анемия. Резистентность эритроцитов понижена, выявляются нейтрофильный лейкоцитоз, ускоренная СОЭ. Наступают также существенные изменения в периферической крови при остром отравлении свинцом (нейтрофилез, лимфонения, эозинофилия, ускорение СОЭ, умеренная гипохромная анемия). Токсическая нефропатия наблюдается у 67,6 % пострадавших. При этом в зависимости от степени тяжести отравления появляются белок в моче, дегенеративные и воспалительные изменения, в начальной стадии интоксикации усиливается мочеотделение, которое на последних этапах отравления уменьшается и даже полностью прекращается. Для "сулемовых" некронефрозов ("сулемовой почки") характерны отсутствие отеков, повышение общего содержания белка в крови, некрозы эпителия извитых канальцев с распадом и слипанием, к которым часто присоединяется обызвествление мерцательных элементов.

С нефропатией, как правило, сочетается поражение печени (жировая инфильтрация и дегенерация клеток, застойные явления, увеличение печени, болезненность при пальпации).

Токсическое действие тяжелых металлов и мышьяка, в особенности их органических соединений, проявляется в широкой гамме психоневрологических симптомов вплоть до токсической шизофрении.

При отравлении кадмием характерны повышенная возбудимость, раздражительность либо угнетение, бессонница, головная боль и головокружение; при действии сулемы и нитрата ртути — атаксия, общая возбудимость, в ряде случаев тремор, парезы, иногда судороги, при отравлении свинцом — изменения

вегетативной нервной системы (астения, потливость, яркий разлитой дермографизм).

Эти признаки поражения ЦНС хорошо моделируются в опытах на животных. При однократном воздействии соединений РЬ в дозах, вызывающих токсический эффект со смертельным исходом, развивается интоксикация, протекающая в три стадии. Первая стадия проявляется кратковременным возбуждением, повышенной двигательной активностью, вторая — состоянием угнетения, адинамией третья — судорогами, парезами, параличами, расстройством дыхания. Во второй стадии на фоне адинамии отмечаются нарушения координации движений, расстройств ритма дыхания, фибриллярные подергивания отдельных групп мышц.

При острых отравлениях соединениями РЬ у человека отмечаются металлический вкус во рту, головная боль, тошнота, слюнотечение, рвота, потеря сознания, нередко боль в животе, понос со ели... часто с кровью. сильная жажда, чувство жжения во рту, набухание и кровоточивость десни. В дальнейшем появляются неустойчивость походки, тремор, параличи конечностей, снижение остроты зрения и слуха, слепота, боль в суставах, затрудненное глотание, непроизвольные мочеиспускание и дефекация — типичная картина токсического энцефалопатии.

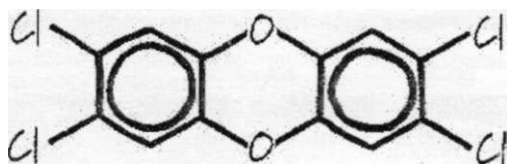
Таким образом, даже краткая характеристика клинической картины острых отравлений тяжелыми ядами дает представление о сложном взаимоотношении общих неспецифических и присущих сугубо данной группе токсикантов специфических признаков поражения, степень и широта проявления которых носит дозозависимый характер. Однако при однократном поступлении яда в организм не могут проявиться его кумулятивные свойства, которые чрезвычайно важны именно для токсичности тяжелых металлов. Они проявляются в полной мере на картине хронического отравления.

5. Токсические модификаторы пластического обмена

Проблема диоксинов

Диоксин - одно из наиболее токсичных техногенных веществ. Однажды попав в наш мир, он остается в нем неизменным, поскольку не существует бактерий, способных его эффективно разлагать. Диоксин

также встраивается в цепи питания накапливаясь в тканях животных, двигаясь вверх (так называемая биоаккумуляция)



101 № с ы 0 К т Е 5, А С Ш) р [Е О Х У Ч Е • S, А | • | 2 Ъ Е Я Ш Ч Е
м л к Е А < К о > ^ м о г е с и г е

Кроме диоксинов существует целая группа остро токсичных соединений - фураны и полихлорированные бифенилы, вещества со сходными структурами. Молекула, структура которой показана на рисунке, это 2,3,7,8-тетрахлородibenzo-p-диоксин (ТХДД), наиболее токсичное из известных сегодня органических соединений. На сегодняшний день по данным Агентства по охране окружающей среды США идентифицировано 75 диоксинов, 135 фуранов и 209 гполихлорбифенилов (ПХБ). Многие из них также токсичны. Обычно, их суммарная токсичность приводится к токсичности 2,3,7,8-ТХДД.

Воздействие диоксинов на здоровье человека и окружающую среду

Диоксины - это вещества, не подвергающиеся естественной деградации в среде обитания человека и в нем самом. Они аккумулируются в тканях (в основном жировых) живых организмов, накапливаясь и поднимаясь вверх по цепи питания. На самом вершине этой цепи находится человек, и около 90 % диоксинов поступает к нему с животной пищей. Стоит однажды попасть диоксину в организм человека, и он остается там навсегда и начинает свое долговременное вредное воздействие. Концентрация диоксинов в организме человека мизерна - она исчисляется частями на триллион, т.е. единицы на 10^{12} г (это равно миллиардной доле грамма диоксина на килограмм жировых отложений организма). Есть мнение, что этот уровень является или близок к пороговому, с которого начинается серьезное влияние диоксина на состояние здоровья. Диоксины вызывают

целый ряд серьезных заболеваний, среди которых - образование злокачественных опухолей, психические расстройства, нарушение обучаемости, снижение иммунитета, сокращение содержания мужского гормона, диабет, импотенция, эндометрит. Исследования, проведенные в США, показывают, что минимальные уровни содержания диоксина в организме человека и животных, начиная с которых наблюдаются увеличение вероятности негативных явлений, таковы: при содержании диоксина в организме на уровне 1 пкг 1*а килограмм веса человека возникновение злокачественных опухолей наблюдаются в 10 раз чаще, увеличивается вероятность психических расстройств, диабета, эндометрита.

При содержании диоксинов на уровне 0.5 пкг на килограмм веса человека наблюдается снижение иммунитета, импотенция, снижение обучаемости. Разумеется, не учитываются индивидуальные особенности различных групп населения. Также надо иметь в виду, что дети, в особенности грудные, гораздо сильнее подвержены влиянию токсикантов, чем взрослые. Упрощенный механизм воздействия диоксина на организм таков. Диоксины присоединяются к тем рецепторам клеток, которые предназначены для гормонов и ферментов, в результате чего блокируется нормальная функция клеток, в том числе и ДНК. Измерения, проведенные на донных осадках и останках организмов показываю], что диоксиновое загрязнение окружающей среды началось только в начале XX века и значительно увеличилось после II Мировой войны с развитием химической, нефтехимической промышленности и расширением использования хлорсодержащих веществ.

Диоксины

В предлагаемом материале будет рассмотрен чудовищный яд, который принадлежит к группе опасных ксенобиотиков - полихлорированных полициклических соединений, - известных под общим названием "диоксины". Вероятно, вы не раз уже слышали это слово, и вот, наконец, у вас есть возможность!) внимательно с ними познакомиться. Эти вещества самым разрушительным образом влияют на здоровье человека. При этом они не расщепляются и накапливаются, как в организме человека, так и в биосфере всей планеты, включая ВОЗДУХ, воду, пищу. Данные вещества

опасны для громадного большинства биологических видов на нашей планете.

Опасность диоксинов

Диоксины - это глобальные экотоксиканты, обладающие мощным мутагенным, иммунодепрессантным, канцерогенным, тератогенным и эмбриотоксическим действием. Величина летальной дозы для этих веществ достигает 10^{-6} г на 1 кг живого веса, что существенно выше аналогичной величины для некоторых боевых отравляющих веществ, например, для зомана и зарина. Причина исключительной токсичности диоксинов - способность этих веществ удивительно точно вписываться в рецепторы живых организмов и подавлять или изменять их жизненные функции.

Не без основания специалисты обвиняют диоксины в том, что, подавляя иммунитет и грубо вмешиваясь в процессы деления и специализации клеток, они провоцируют развитие онкологических заболеваний. Вторгаются диоксины и в сложную безукоризненно отлаженную работу эндокринных желез. Особенно бесцеремонно вмешиваются в репродуктивную функцию, резко замедляя половое созревание и нередко приводя к женскому и мужскому бесплодию. Они вызывают глубокие нарушения практически во всех обменных процессах, подавляют и ломают работу иммунной системы, приводя к состоянию так называемого "химического СПИДа".

В организм человека диоксины проникают тихо и незаметно: 90 процентов - с водой и пищей через **желудочно-кишечный тракт**, остальные 10 процентов - с воздухом и пылью через лёгкие и кожу. Эти вещества **циркулируют** в крови, откладываясь **в жировой ткани и липидах** всех без исключения клеток организма. **Через плаценту и с грудным молоком** они передаются плоду и ребёнку.

Источники диоксинов

Диоксины образуются как нежелательные примеси в результате различных химических реакций при высоких температурах и в присутствии хлора. Основные причины эмиссии диоксинов в биосферу, прежде всего, использование высокотемпературных технологий хлорирования и

переработки хлорорганических веществ и, особенно, сжигание отходов производства. Другой источник опасности - целлюлозно-бумажная промышленность. Отбеливание целлюлозной пульпы хлором сопровождается образованием диоксинов и ряда других опасных хлорорганических веществ.

Ещё один существенный источник диоксинов, широко распространенный и в быту, - сжигание твёрдых бытовых отходов. Наличие в уничтожаемом мусоре повсеместно распространённого полихлорвинила и других полимеров, различных соединений хлора способствует образованию в дымовых газах диоксинов.

Некоторые химические и физические свойства диоксинов

Аномально высокие токсичные свойства диоксинов связаны со строением этих соединений, с их специфическими химическими и физическими свойствами:

- они не разрушаются кислотами и окислителями в отсутствие катализаторов;
- устойчивы в щелочах,
- не растворимы в воде;
- на диоксины не действует термическая обработка;
- период их полураспада составляет от 10 до 20 лет;
- попадая в организм человека накапливаются, не разлагаются и не выводятся из организма.

Профилактика воздействия

Бойтесь дыма. Избегайте вдыхать задымлённый воздух индустриального происхождения или после сжигания твёрдых отходов. Не разводите без крайней надобности костров, следите, чтобы в пламя не попадало ничего постороннего. Всегда старайтесь находиться с подветренной стороны от источника дыма. Очень опасен дым пожара внутри помещений. Но даже дым от сгоревшего трансформатора или электродвигателя может нанести вред вашему здоровью, если вы не позаботитесь хорошо проветрить помещение.

Лучше всего для питья и приготовления пищи использовать воду из

глубоких водных горизонтов и фильтрование водопроводной воды доступными очистителями питьевой воды.

Потребление нитратов должно быть максимально уменьшено. В присутствии диоксинов они могут стать источником канцерогенных аминопроизводных. Обработка овощей должна снижать содержание нитратов в приготовленной пище.

Воздерживайтесь от курения. Но если это невозможно, никогда не курите в запыленном производственном помещении. Известны случаи, когда пылинки химикатов, сгорая вместе с табаком, приводили к смертельным отравлениям.

ПОЛИХЛОРИРОВАННЫЕ БИФЕНИЛЫ

Хлорированные бифенилы - смесь, получающаяся при действии хлора на бифенил $C_6H_5-C_6H_5$ и содержащая его производные от монохлорбифенила $C_6H_5-C_6H_4Cl$ до декахлорбифенила $C_6Cl_5-C_6Cl_5$.

Применяются в промышленности под названием **с о в о л**, обычно в смеси с хлорнафталином: совол пластификаторный содержит специально очищенную смесь полихлоридов бифенила; совол электроизоляционный имеет состав, соответствующий пентахлорбифенилу. **С о в т о л - 1 0** - смесь полихлорбифенилов и 26-31% трихлорбензолов. За рубежом используют многие марки хлорбифенилов, различающиеся содержанием хлора. В гидравлической жидкости содержание хлора 42%. Хлорбифенилы используют также как смазочные материалы, диэлектрики, пластификаторы, фунгициды для защиты дерева, строительных конструкций, как теплоносители, как масла для трансформаторов и т.д.

Физические и химические свойства. Прозрачные вязкие жидкости, бесцветные или желтоватые. Хлорированные бифенилы с содержанием хлора 42% имеют пределы кипения 325-366°; плотность 1,381-1,392; насыщающая концентрация 0,08 мг/л (25°). У хлорированных бифенилов с содержанием хлора 54% пределы кипения 365-390°; плотность 1,495-1,505; насыщающая концентрация 0,009 мг/л.

Общий характер действия. **Высокотоксичные соединения,** вызывающие поражение печени и почек, а также кожи, хорошо

проникающие через нее. Хроническое действие сходно с действием хлорированных нафталинов. Вызывают порфирию, активируют микросомальные ферменты печени. С повышением содержания хлора в молекуле хлорированного бифенила это последнее свойство усиливается. По-видимому, токсичное действие хлорированных бифенилов связано с наличием в них или образованием высокотоксичных полихлордибензофуранов и полихлордибензодиоксинов. Довольно медленно накапливаются в организме. Низшие изомеры метаболизируются быстрее, чем высшие.

Острое отравление. У белых крыс при высоких концентрациях и экспозиции 3 часа - учащение дыхания, шатающаяся походка, боковое положение, смерть в первые сутки. На вскрытии - некротические очаги, ожирение клеток печени, инфильтраты вокруг сосудов; мутное набухание и некроз эпителия извитых канальцев почек; отслоение эпителия бронхов, интерстициальная пневмония; некротические изменения в селезенке. Одно- и двукратное введение би- и тетрахлорфенолов сопровождалось резкой активацией микросомальных ферментов печени (до 48% от первоначальной), которая удерживалась 8-13 недель. После однократного вдыхания аэрозоля смеси хлорированных бифенилов с 42% хлора в течение 2 часов в печени уже через 15 минут обнаруживалось значительное количество хлорированных бифенилов; через 24 часа в головном мозге его содержание 226 мкг/г; в забрюшинном жире через 30 минут - 14 мкг/г, а через 36 часов 352 мкг/г. Высоким оказалось накопление тетра-, пента- и гексахлорбифенила.

Хроническое отравление. Чаще всего тяжелые и даже смертельные отравления хлорированными бифенилами наблюдались при применении их в смеси с хлорированными нафталинами. Описаны, однако, поражения кожи с типичным хлоракне на руках, шее, лице, ушах при применении хлорированных бифенилов в качестве теплоносителя. При этом контакта с кожей не было, но в воздухе обнаруживалось до $0,0001 \text{ мг/м}^3$ хлорированных бифенилов. При импрегнировании бумаги хлорированными бифенилами отравление работающих произошло при наличии явно видимого тумана в воздухе и выражалось в приступах кашля, рвоте. При вспышке массовых заболеваний в Японии от загрязнения рисового масла в нем было обнаружено

0,0462-0,2% полихлорбифенилов с 48% хлора. Заболевание характеризовалось истощением, головной болью, общим недомоганием, затруднением дыхания (часто присоединялись инфекции дыхательных путей). Отмечались чувство онемения и боли в конечностях, понижение чувствительности, снижение или отсутствие рефлексов, без признаков поражения черепно-мозговых нервов. Лейкоцитоз, моно- и ретикулоцитов, повышенное выделение кортикостероидов. Во всех случаях пигментация кожи, слизистых оболочек и конъюнктивы; обширные распространенные угревидные образования; гиперсекреция мейбомиевых желез. У отравленных женщин наблюдался большой процент рождения недоношенных, иногда мертвых детей; у рождавшихся детей наблюдалась пигментация кожи и слизистой и увеличение печени. Хлорбифенилы обнаруживались преимущественно в жировой ткани и костном мозге плодов и новорожденных.

Действие на кожу. Нанесение хлорбифенила на ухо кролика на 6 часов вызывало отек и воспалительный инфильтрат, исчезающие только на 12 день. При нанесении хлорбифенила, содержащего 60% хлора, - покраснение, утолщение кожи, шелушение, замедленное отрастание шерсти, гиперплазия эпидермального слоя и фолликулов, кератинообразование собственно кожи. При аппликации на ухо кролика 0,7-3,76 г ежедневно на 6 часов животное погибало через 6-17 дней. На вскрытии во всех случаях обнаруживалось жировое перерождение печени, даже при однократном нанесении хлорбифенила. При аппликации на поверхность 5x10 см кожи кролика 1 мл раствора хлорбифенила (с 60% хлора) в изопропиловом спирте 5 раз в неделю - явное общетоксическое действие проявилось в повышении выделения копро- и протопорфиринов с мочой, и содержания трансаминаз в сыворотке крови, развитии асцита и центрлобулярного некроза в печени. Обнаружены также дегенерация эпителия почек, атрофия тимуса, наличие гемосидерина в паренхиматозных органах. Часть кроликов погибла на 10,31 и 32 дни. Минимальная смертельная доза для кролика при нанесении на кожу чистого хлорбифенила - 1 г/кг (при содержании хлора в хлорбифеноле 42% и 1,5 г/кг при 54% хлора).

Распределение в организме и выделение. При вдыхании крысами аэрозоля хлорбифенила (гидравлическая жидкость с содержанием

хлора 42%) уже через 15 минут в печени обнаруживалось ~ 35 мкг/г хлорбифенила. После однократного введения в желудок или повторного поступления с пищей разных хлорбифенилов они накапливаются в плазме и внутренних органах пропорционально дозе. Наиболее высоко содержание в жире, снижаясь в порядке: печени > кал > почка > мозг > плазма. Максимальное отложение хлорбифенила после вдыхания его аэрозоля в течение 30 минут обнаружено через 24 часа в головном мозге и через 36 часов в жировой ткани. Содержание хлорбифенила в тканях заметно снижалось в течение нескольких дней. При однократном введении хлорбифенила в желудок кролика в виде парных глюкуроновых и меркаптуровой кислот с мочой выводилось около 64% хлорбифенила.

Лечение. При нарушении функций печени и выявлении симптомов гепатита - прекращение работы с хлорированными бифенилами. Госпитализация. Общеукрепляющее лечение, введение глюкозы (можно с инсулином). Высококалорийная диета, богатая углеводами и белками. Витаминотерапия (В², В⁶, В¹², В¹⁵, липоевая кислота, аскорбиновая кислота). Липокаин с ксилитом, экстракты печени. Дуоденальное зондирование с сернокислой магнезией, ксилитом. Противопоказан прием алкоголя. Ограничение жиров в диете.

При поражении кожи - прекращение работы с хлорбифенилами и лечение по общим принципам дерматологии. При острых эритематозном и эритемо-везикулезном фотодерматитах индифферентные пасты или мази, местное облучение кварцем. При неосложненных угрях - горячие мыльные обмывания и протирания 70% спиртом с салициловой кислотой, тимолом, камфорой). При фолликулите и пиодермии - смазывания 1-2% спиртовым раствором генцианвиолета, метиленовой сини, бриллиантового зеленого, а также повязки из стрептоцидной мази или синтомициновой эмульсии. При хронических дерматозах - отшелушивающие и кератолитические средства. Физиотерапия. Витамины А и Е. Лечение у дерматолога.

Предельно допустимая концентрация 1 мг/м³. В США для хлорбифенила, содержащего 54% хлора, принята 0,5 мг/м³.

Индивидуальная защита. Меры предупреждения. При наличии аэрозоля (тумана) - промышленный фильтрующий противогаз марки А с фильтром, респираторы «Астра-2», РП-5-67. Обязательная защита кожи и