

М.И. Танчук

ОСНОВЫ ТОКСИКОЛОГИИ

Учебное пособие

Рекомендовано УМО по университетскому политехническому
образованию в качестве учебного пособия для студентов высших учебных
заведений, обучающихся по направлениям подготовки
220100 – «Системный анализ и управление» и
280100 – «Безопасность жизнедеятельности»

Санкт-Петербург
2007 г

УДК

Танчук М.И. Основы токсикологии: Учебное пособие - СПб: Изд. СПбГПУ, 2007. 188 с.

Рецензенты:

Учебное пособие разработано для изучения дисциплины "Основы токсикологии", соответствует Учебной программе, и предназначено для студентов, обучающихся по специальности 330600 «Защита в чрезвычайных обстоятельствах», изучающих данный курс. Пособие может быть полезно для всех интересующихся токсикологической проблематикой.

© Танчук М.И.

© Санкт-Петербургский государственный политехнический университет

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ПРЕДИСЛОВИЕ	4
ГЛАВА 1. ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ ТОКСИКОЛОГИИ	5
1.1. Исторический очерк	5
1.2. Предмет и задачи токсикологии	8
1.3. Классификация ядов и отравлений	10
1.4. Факторы, определяющие развитие отравлений	13
ГЛАВА 2. ПОСТУПЛЕНИЕ ЯДОВ В ОРГАНИЗМ, МЕТАБОЛИЗМ ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ И ВЫВЕДЕНИЕ ИХ ИЗ ОРГАНИЗМА	33
2.1. Пути поступления ядов в организм	33
2.2. Всасывание ядов через мембраны и их распределение в организме	44
2.3. Метаболизм ядов в организме	51
2.4. Гомеостаз и химическая патология	53
2.5. Выведение ядов из организма	60
ГЛАВА 3. НЕРВНЫЕ И ТИОЛОВЫЕ ЯДЫ	65
3.1. Нервная система человека и нервный импульс	65
3.2. Яды, нарушающие передачу нервного импульса и их противоядия	77
3.3. Тиоловые яды и их противоядия	98
ГЛАВА 4. ЯДЫ, НАРУШАЮЩИЕ СНАБЖЕНИЕ ОРГАНИЗМА КИСЛОРОДОМ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ИНТОКСИКАЦИИ	114
4.1. Гемоглобин. Яды и противоядия	114
4.2. Цианиды и антицианиды	126
4.3. Лекарственные интоксикации и антидоты	136
ГЛАВА 5. ПРОМЫШЛЕННЫЕ И БЫТОВЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ	146
5.1. Особенности острых отравлений у детей	146
5.2. Бытовые отравления	148
5.3. Промышленные отравления	163
5.4. Острые отравления ядами животного и растительного происхождения	169
СЛОВАРЬ терминов, используемых в учебном пособии	187
СПИСОК рекомендуемой литературы	193

ПРЕДИСЛОВИЕ

Последнее десятилетие XX и начало XXI века ознаменовалось такими катаклизмами в биосфере, что на первом плане достаточно часто встает проблема оперативного оказания помощи и спасения людей, оказавшихся в чрезвычайных ситуациях (ЧС). Данная проблема может быть решена лишь при наличии всесторонне образованных специалистов в области ЧС. Именно необходимость во всесторонне развитом специалисте в области защиты в ЧС привела к открытию специальности 330600 «Защита в чрезвычайных обстоятельствах» в Костромском государственном технологическом университете. Внедрение в учебный процесс университета ряда дисциплин, которые ранее не изучались и среди которых не последнее место занимает дисциплина "Основы токсикологии", потребовало написание специальных учебных пособий, ориентированных на будущего специалиста в области ЧС.

В помощь изучающим современную токсикологию издано уже довольно много учебников и учебных пособий. Однако большинство из них издано либо для студентов-медиков, либо для военных токсикологов. Отличием предлагаемого издания является следующее.

Ряд глав изложен таким образом, что их изучение позволяет разобраться в сути вопроса. При этом наряду с данным учебным пособием для более глубокого изучения проблематики можно привлекать и другие издания, перечень которых приведен в конце пособия. Авторы надеются, что в этом смысле учебное пособие послужит своего рода путеводителем в курсе токсикологии. В других случаях возможно ограничение курса масштабами данного издания.

Особое внимание в учебном пособии уделено токсикологическим понятиям, терминологии, языку токсикологии, что имеет целью облегчить студентам чтение и понимание разного рода соответствующей информации. При этом некоторая сложность текста является кажущейся и ориентирована на возможность работы с учебным пособием студентам с разным уровнем предварительной образовательной подготовки. Кроме того, в учебном пособии уделено достаточно внимания анатомическим особенностям строения систем и органов человека для понимания механизма токсического действия различных ядов.

Весь текст учебного пособия ориентирован на формирование токсикологических знаний, необходимых будущему специалисту в области ЧС как для оказания неотложной помощи при различных отравлениях детей и взрослых, так и для планирования мероприятий и проведении работ по ликвидации последствий ЧС, связанных с попаданием ксенобиотиков в окружающую среду.

В целом же содержание учебного пособия соответствует действующей программе курса "Основы токсикологии".

Авторы будут весьма признательны за любые ценные замечания по улучшению структуры учебного пособия и качеству изложения материала.

ГЛАВА 1

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ ТОКСИКОЛОГИИ

1.1. ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК

Без всякого сомнения, человечеству яды известны многие тысячи лет. Первые упоминания о ядах встречаются в манускриптах Древнего Египта и древних книгах Индии (Аюр-Веда – около 900 г до н.э.). Весьма интересны сведения о ядах и противоядиях, приведенные в работах древнегреческих представителей медицины, таких как Гиппократ (около 460...370 г. до н.э.), Теофраст (около 372...287 г. до н. э.). Описанию отравлений и антидотов посвящена книга древнеримского медика Никандра из Колофана (185...135 г. до н. э.) под названием «Алексифармака». Примерно к этому времени следует отнести знаменитый антидот Митридата VI Эвпатора (120... 63 гг. до н. э.), включавший, как гласит предание, 54 части, в том числе опий, различные растения, высушенные змеиные части тела. Принимая свой антидот ежедневно малыми дозами, Митридат пытался выработать невосприимчивость к отравлениям любыми ядами. Нельзя не отметить тот факт, что царю Митридату и его придворному врачу приписывают первенство в опытах над приговоренными к смерти людьми, которых они подвергали укусам ядовитых змей и на которых испытывали различные способы лечения. В результате таких «экспериментов» они составили «Тайные мемуары» о ядах и противоядиях. В 66 г. до н. э. Под руководством римского полководца Помпея эти мемуары были захвачены и по его приказу переведены на латинский язык.

Среди работ античных авторов, посвященных проблеме ядов и противоядий, следует выделить книгу «Антидоты» Клавдия Галена (129...199 г. до н. э.). В ней Гален приводит список известных в то время ядов и противоядий. Он считал, что применение противоядий должно соответствовать принципу «противоположное - противоположным». Гален различал согревающие, охлаждающие и вызывающие гниение яды, а в качестве антидотов считал вещества или процедуры, обладающие противоположным действием. Например, опий считался охлаждающим ядом, а при лечении вызванных опиум отравлений Гален рекомендовал согревающие процедуры.

Необходимо отметить, что наряду с достаточно объективными приемами лечения отравлений, приведенными у античных авторов, встречалось множество рекомендаций, основанных на схоластических умозаключениях. Так, вплоть до средних веков и эпохи Возрождения считался универсальным антидотом безоар – измельченный желчный камень жвачных животных. Тем не менее, нельзя обойти молчанием и вполне верный принцип лечения отравления, отработанный в то время, - возбуждение соответствующих функций организма с целью скорейшего выведения яда путем вызывания рвоты, поноса, усиления диуреза¹, саливации² и потоотделения.

Одной из знаменитейших средневековых книг, посвященных в том числе и ядам-противоядиям является «Канон врачебной науки» Абу-Али Ибн Сины

(Авиценны) (980...1037 г.г.). В «Каноне...» даются советы, как уберечься от яда (профилактика!) и как лечиться при отравлении ядовитыми грибами, испорченным мясом, различными солями. Так, Ибн Сина рекомендовал использовать в различных ситуациях в качестве антидотов молоко, масло, инжир, терьяк, цитварный корень, вино. У Ибн Сины приводится описание вырабатывания невосприимчивости к яду путем длительного его использования в небольших дозах (по примеру царя Митридата) у невольниц, которых в последствии подсылали для политических убийств соперников за власть.

Надо отметить, что в период средневековья отравления широко применялись в политической борьбе и частной жизни. Чаще всего использовали с этой целью мышьяк. Множество примеров этому можно обнаружить в художественной литературе («Ромео и Джульетта» У. Шекспира, «Моцарт и Сальери» А. С. Пушкина, «Госпожа Бовари» Г. Флобера).

Совершенно новый этап развития учения о ядах-противоядиях начинается с конца XVIII века, когда химическими исследованиями было положено начало токсикологии как науки. Нельзя не вспомнить в этой связи слова М.В. Ломоносова: «Медик без довольного познания химии совершен быть не может». Именно химиками того времени в сотрудничестве с медиками были впервые найдены противоядия - нейтрализаторы ядов, основанные, главным образом, на реакциях замещения или двойного обмена. Были предложены и использованы для нейтрализации кислот в организме карбонат кальция и окись магния (1800 г.), а для осаждения ионов бария – глауберова соль и сульфат магния (1806 г.).

Хотя в деле специфических антидотов в начале XIX века были достигнуты успехи, их применение не было основано на экспериментах над животными, что резко снижало реальное значение противоядий. В этом смысле значительный вклад в познание действий ядов и противоядий внес французский физиолог К. Бернар (1813...1878 г.г.), который ввел в медицину экспериментальный метод. К этому же периоду относится открытие физхимиками ценных антидотных свойств активированного угля. Другими словами, был найден совершенно новый подход к лечению отравлений, основанный не на химическом взаимодействии яда-противоядия, а на адсорбционной способности последнего.

Вышеприведенные подходы к лечению интоксикаций весьма эффективны до всасывания яда в кровь. Представление о возможности нейтрализации яда после попадания в кровеное русло либо оспаривалось, либо не допускалось вовсе. Тем не менее, уже в XX веке были найдены эффективные противоядия против ксенобиотиков, проникших в кровь и различные органы. Среди таких противоядий следует выделить комплексообразователи, унитиол и гемодез.

Вторая половина XIX века была отмечена появлением нового класса противоядий, действие которых основано не на контакте яда с противоядием, а на устранении или предупреждении нарушений в организме, возникающих при отравлении. Впервые немецкими учеными Щмидебергом и Кноппе были показаны антидотные свойства незадолго до этого (1833 г.) выделенного из красавки (*Atropa belladonna*), атропина при отравлении ядом мухомора –

мускарином. При этом было экспериментально доказано, что мускарин и атропин в непосредственный контакт не вступают, а действие последнего объясняется экранированием рецепторов, на которые действует яд.

Большой вклад в изучение характера токсического действия различных ядов и способов лечения отравлений от них внесли русские исследователи. Первыми из них были руководитель кафедры фармации медико-хирургической академии А.П. Нелюбин (1785...1858 г.г.) (автор 2^х томного руководства по судебно-медицинской химии и общей токсикологии), преподаватель Московского университета А.А. Иовский (автор Руководства по распознаванию ядов, противоядий и важнейшему определению первых, как в организме, так и вне оного посредством химических средств, названных реактивами). Нельзя не отметить преподавателей и исследователей Юрьевского (ныне Тартусского) университета Г.И. Блосфельда (1798...1884 г.г.), Г. Драгндорфа (1836...1894 г.г.) и Р. Бэма (1844... 1926 г.г.) известных своими трудами по токсикологической химии. Так, Г.И. Блосфельд в 1856 г. опубликовал первое в России «Руководство по судебной токсикологии и ввел в 1842 г. преподавание токсикологии как отдельной дисциплины. Другими крупными отечественными токсикологами были профессор Петербургской медико-хирургической академии Е.В. Пеликан (1824...1884 г.г.) и ученик Г. Драгендорфа – Р. Коберт. Е.В. Пеликан впервые в России после научной командировки в лабораторию К. Бернара выполнил токсикологические экспериментальные исследования на животных. В эти годы большие успехи были достигнуты в изучении механизмов действия некоторых ядов. Так, Р. Кобертом (1894 г.) открыта способность метгемоглобина образовывать комплекс с синильной кислотой.

Дальнейшее развитие токсикологии в нашей стране связано с такими видными учеными, как Н.В. Лазарев (1895...1974 г.г.) и В.М. Карасик (1894...1964 г.г.), Н.С. Правдин (1882...1954 г.г.). На трудах этих ученых формировалось не одно поколение отечественных токсикологов. Основное внимание в их работах было уделено промышленной токсикологии, установлению предельно-допустимых концентраций токсических веществ, изучению возрастной чувствительности к ядам. Большие заслуги в создании новейших средств и способов лечения отравлений принадлежат современным токсикологам: А.И. Черкесу, С.Н. Голикову, А.А. Тиунову, Ю.С. Когану, Н.В. Саватееву.

Весомый вклад внесли отечественные исследователи в развитие военной токсикологии. С появлением на поле боя ТХ неизбежно встала проблема лечения пораженных. Достаточно отметить, что на фронтах первой мировой войны было поражено около 1,3 млн. человек, из которых 100 тысяч погибли, а остальные получили неизлечимые заболевания. В годы первой мировой войны исследованиями по изучению БТХВ руководил А.А. Лихачев (1866...1942 г.г.). Под его руководством были заложены основы изучения механизмов токсического действия БТХВ. Исследованиями действия БТХВ на организм занимались такие известные русские клиницисты, как Г.В. Хлопин, В.И. Глинчиков и Л.С. Сахаров. В этой области достаточно известны имена таких ученых, как А.Н. Гинсбурга, И.Л. Кнунянца, А.А. Покровского, Б.А. Предтеченского и Н.А. Лошадкина. Совместно со своими учениками они

внесли значительный вклад в изучение количественных закономерностей поражений ТХ, а также создания антидотов и методов лечения отравлений ядами военной химии.

1.2. ПРЕДМЕТ И ЗАДАЧИ ТОКСИКОЛОГИИ

Токсикология (от греч. *toxicon* – яд и *logos* – учение) – область медицины, изучающая физические, химические свойства ядов, механизмы их действия на живые организмы, признаки отравлений, изыскивающая средства их профилактики и лечения, а также формы полезного использования токсического действия ядов. При этом, в роли последнего может оказаться практически из 6 млн. известных к настоящему времени химических веществ. Токсичность вещества тем выше, чем меньше его количество вызывает отравление организма. В известной мере то или иное вещество может являться либо индифферентным для организма, либо лекарством, либо ядом. Так, с одной стороны, известный как яд мышьяк, в соответствующих дозах и в органических соединениях является лекарством (**новарсенол, миарсенол,**

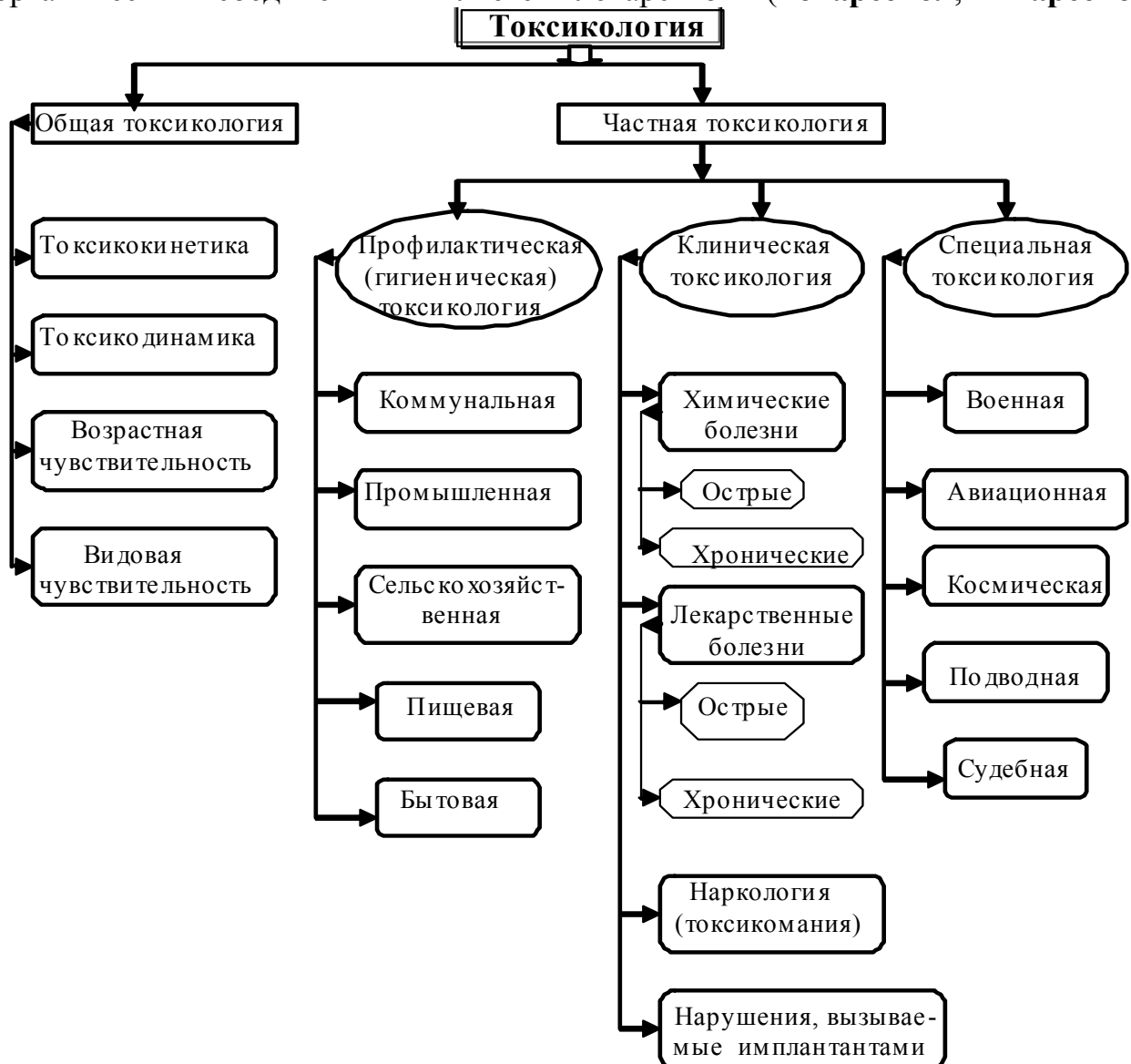


Рис.1.1. Основные направления и разделы токсикологии

осарсол и др.) Лечебным действием обладает такое БТХВ, как иприт: разбавленный в 20000 раз вазелином, он с успехом применяется под названием **псориазин** для лечения чешуйчатого лишая. С другой стороны, такие известные сульфаниламидные препараты как стрептоцид, сульфадимезин, норсульфазол в количестве, превышающем терапевтическую дозу в 7...10 раз обладают нефротоксическим и гемотоксическим действием¹ (¹ токсическое действие на почки и кровь). Весьма показательными в этом смысле являются слова знаменитого средневекового врача Парацельса (1493...1541 г.г.): «Все есть яд и ничто не лишено ядовитости, лишь только доза делает яд незаметным». Отсюда следует, что понятие «яд» является скорее количественной величиной, чем качественной.

Наиболее известно определение понятия яда, данное Н.В. Савватеевым: «Яд – мера (единство количества и качества) действия химических веществ, в результате которого при определенных условиях возникает отравление». При этом под отравлением следует понимать особый вид заболевания, причиной которого является вредное химическое вещество. Следует отметить, что исследования влияний различных вредных химических веществ на организм охватываются рядом направлений токсикологии. В настоящее время в токсикологии определяются два основных направления: общая токсикология; частная токсикология (см. рис.1.1).

Общая (теоретическая) токсикология - изучает общие закономерности взаимодействия организма и ядов, их токсикокинетики и токсикодинамики, а также факторы, влияющие на развитие отравлений.

Частная токсикология – изучает прикладные аспекты различных отравлений. Среди прикладных направлений, относящихся к частной токсикологии, выделяются профилактическая (гигиеническая) токсикология, клиническая токсикология и специальная токсикология.

Профилактическая (гигиеническая) токсикология изучает проблемы определения степени опасности и разработки мер и способов предотвращения и защиты от токсического воздействия химических веществ, находящихся в окружающей среде. Данное направление токсикологии имеет экологический характер и включает разделы: коммунальный, промышленный, сельскохозяйственный, пищевой и бытовой.

Клиническая токсикология исследует заболевания химической этиологии, возникающие вследствие токсического влияния химических соединений. Основными разделами клинической токсикологии являются: химические болезни (острые и хронические); лекарственные болезни (острые и хронические); наркология (токсикомания); болезни, вызываемые биологическим действием синтетических материалов, имплантируемых в организм человека (искусственные суставы, клапаны, сосудистые протезы и т.п.).

Специальная токсикология – изучает отравления людей и животных в особых условиях или обстоятельствах при воздействии определенного вида химических веществ. Различают следующие ее разделы: военная токсикология; авиационная токсикология; космическая токсикология; подводная токсикология и судебная токсикология.

В силу специфики деятельности специалистов в области защиты в чрезвычайных ситуациях в рамках курса «Основы токсикологии» изучаются вопросы общей и некоторые разделы частной токсикологии. Из разделов частной токсикологии большее внимание уделено промышленной токсикологии и военной. Так как именно промышленные яды и яды военной химии в случае попадания в окружающую среду наиболее опасны.

Промышленная токсикология – раздел токсикологии, изучающая действие АХОВ на организм человека и животных. Военная токсикология – раздел специального направления токсикологии, изучающая действие БТХВ, ЯТЖ, КРТ, БО и ЗВ на организм человека и животных как в мирное время, так в боевых условиях. В этом смысле военная токсикология перекликается с такими направлениями токсикологии, как профилактическая и клиническая. Действительно, влияние КРТ, ЯТЖ на организм человека изучается, в части касающейся, и промышленной токсикологией, а лечение вызванных ими и БТХВ заболеваний – клинической токсикологией. Среди задач, решаемых военной и промышленной токсикологией, следует выделить:

- определение смертельных, поражающих и пороговых доз при различных видах аппликации;

- изучение симптомов поражения, развитие их во времени (характер токсического действия);

- установление механизма действия БТХВ, АХОВ, ЯТЖ и КРТ на молекулярном, субклеточном, клеточном, тканевом (органном) и системном уровнях;

- изучение связи между строением и токсичностью ядовитых веществ;

- нахождение антидотов против БТХВ, АХОВ, ЯТЖ и КРТ, установление принципов антидотной терапии;

- установление способов диагностики отравлений БТХВ, АХОВ, ЯТЖ и КРТ;

- изучение методов лечения отравлений, принципов оказания медицинской помощи пораженным.

Из вышеизложенного видно, насколько широк круг вопросов, охватываемый промышленной и военной токсикологией. Их решение возможно специалистами, имеющими четкие знания о свойствах и эффективности БТХВ, АХОВ, ЯТЖ, КРТ, разбирающихся в общих и частных вопросах токсикологии.

1.3. КЛАССИФИКАЦИЯ ЯДОВ И ОТРАВЛЕНИЙ

Говоря о химических соединениях, являющихся предметом промышленной и военной токсикологии, следует особо подчеркнуть, что их количество достаточно велико, а характер их биологического действия настолько разнообразен, что не представляется возможности использования единой классификации как ядов, так и отравлений ими вызываемыми. Чтобы привести и то, и другое в соподчиненное положение с возможностью установления связей между ними, классификации делят на две группы: **общие**, основанные на каком-либо общем принципе оценки, подходящем для всех без

исключения ядов, и **специальные**, отражающие связи между отдельными признаками веществ и проявлениями их токсичности. Принципы классификации ядов и отравлений приведены в табл.1.1 и табл.1.2.

Таблица 1.1.

Принципы классификации ядов	
Классификации ядов	
Общие	Специальные
По химическим свойствам	По типу развивающейся гипоксии
По цели применения	По механизму взаимодействия с ферментными системами
По степени токсичности	По характеру биологического последствия отравлений
По виду токсического действия	По степени канцерогенной активности
По избирательной токсичности	

Как видно из табл.1.1, среди классификаций ядов выделяют:

классификацию по химическим свойствам. Данная классификация предусматривает деление ядов на **органические, неорганические и элементарноорганические**;

классификацию по цели применения. При этом различают следующие классы ядов: **АХОВ** (аммиак, окись углерода, окись этилена, хлор, диоксин, окислы азота, сероуглерод, фосген и др.); **ЯТЖ** (дихлорэтан, этиленгликоль, тетраэтилсвинец и этилированный бензин); **КРТ** (азотная кислота и окислы азота, фтор, перекись водорода, гидразин и др.); **БТХВ** (зарин, Vx, зоман, иприт и др.). Надо подчеркнуть, что по цели применения помимо перечисленных классов ядовитых веществ, рассматриваемых в рамках военной токсикологии, выделяют еще **лекарственные средства, бытовые химикаты, биологические (растительные и животные) яды и ядохимикаты** для борьбы с различными вредителями;

классификацию по степени токсичности, в основу которой положена количественная оценка опасности различных химических веществ, пользуясь которой все вещества относят в зависимости от величины LC_{50} (LCt_{50}) или LD_{50} (* определение понятий LC_{50} LCt_{50} LD_{50} приведено в разделе 1.4.) к одной из 6 групп токсичности (**чрезвычайно токсичные** – LD_{50} ниже 1 мг/кг, **высокотоксичные** – LD_{50} от 1 до 50 мг/кг, **сильнотоксичные** – LD_{50} от 51 до 500 мг/кг, **умеренно токсичные** – LD_{50} от 501 до 5000 мг/кг, **малотоксичные** – LD_{50} от 5001 до 15000 мг/кг и практически нетоксичные – LD_{50} выше 15000 мг/кг);

классификацию по виду токсического действия, иначе называемую физиологической классификацией. Различают **нервно-паралитическое действие** (ФОС), **общетоксическое действие** (синильная кислота, угарный газ, суррогаты алкоголя), **раздражающее и слезоточивое действие** (пары кислот и щелочей, хлорпикрин, CS, адасит, CR), **кожно-резорбтивное действие**

(иприт, люизит) и **психотическое действие** (алкоголь, наркотики, LSD, BZ), **удушающее действие** (фосген, дифосген, хлор);

классификацию по избирательной токсичности, позволяющей поставить первичный диагноз отравления, определить стратегию лечения поражения. По избирательному токсическому действию яды характеризуют как **сердечные яды** (гликозиды (дигиталис, дигоксин), соли бария и калия, растительные яды (аконит, хинин, чемерица)), **нервные яды** (атропиноподобные вещества, транквилизаторы, снотворные), **печеночные яды** (бледная поганка, хлорированные углеводороды (дихлорэтан), альдегиды, кетоны), **почечные яды** (щавелевая кислота, соли тяжелых металлов, этиленгликоль, метиловый спирт, соли мышьяка), **кровяные яды** (мышьяковистый водород, анилин и его производные, метгемоглобинообразователи), **легочные яды** (фосген, дифосген, окислы азота, хлор, аммиак, сернистый ангидрид), **желудочно-кишечные яды**.

Помимо общих видов классификации ядов выделяют еще и специальные (см. табл.1.1). Так, среди специальных видов классификаций различают:

классификацию по типу развивающейся гипоксии. Клиницистами было замечено, что практически все острые отравления сопровождаются кислородным голоданием (гипоксией). Поэтому яды классифицируют на те, которые вызывают **экзогенную** (снижение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе), **дыхательную** (угнетение функции дыхательного центра и дыхательных мышц), **циркуляторную** (нарушение микроциркуляции крови), гемическую (нарушение транспорта кислорода кровью), **тканевую** (нарушение окислительных процессов в ферментных системах тканей) и **смешанную** (комбинацию нескольких вышеуказанных типов) **гипоксию**;

классификацию по механизму взаимодействия с ферментными системами. Сущность данной классификации основывается на выяснении молекулярных основ воздействия яда на организм. При этом выделяют: структурные аналоги того или иного фермента (кофермента), медиатора, аминокислоты и их предшественников. Помимо этого различают соединения, блокирующие функциональные группы белков, разобщающие последовательную деятельность ферментных систем и соединения, денатурирующие и разрушающие белки;

классификацию по характеру биологического последствия отравления. Среди множества известных в настоящее время ядов чаще всего в этом смысле выделяют: **аллергены** (вызывают аллергические реакции); **тератогены** (вызывают извращение внутриутробного развития плода и рождение детей с физическими уродствами); **мутагены** и **супермутагены** (вызывают изменение в генотипе пораженного); **канцерогены** (вызывают раковое перерождение тканей или органов организма);

классификацию по степени канцерогенной активности. В основу этой классификации положена количественная оценка выраженности действия канцерогенных веществ. Различают **сильные**, **средние** и **слабые канцерогены**.

Создание стройной системы классов ядов преследует цель разработать методы и средства лечения отравлений. Весьма полезной при этом является еще и классификация самих отравлений.

Из табл. 1.2 видно, что отравления делят по трем ведущим принципам: этиопатогенетическому, клиническому и нозологическому.

По первому принципу отравления делят: *на случайные и преднамеренные (причина возникновения); на производственные, бытовые, медицинские и боевые (по месту развития); на пероральные (через рот), ингаляционные (через органы дыхания), парентеральные (через вену), перкутанные или кожнорезорбтивные (через кожу и слизистые оболочки), раневые (через рану) и полостные (через полости типа слухового прохода) (путь поступления); на экзогенные (поступление яда из внешней среды) и эндогенные (токсические метаболиты, накапливающиеся внутри организма).*

Таблица 1.2.

Принципы классификации отравлений		
Классификации отравлений		
Этиопатогенетическая	Клиническая	Нозологическая
По причине возникновения	По особенностям клинического течения	По названиям отдельных ядов, групп или классов
По условиям (месту) развития	По тяжести заболевания	
По пути поступления яда	По наличию осложнений	
По происхождению яда	По исходу заболевания	

По второму принципу отравления разделяют: *на хронические и острые (подострые); на смертельные, крайне тяжелые, тяжелые, средней тяжести и легкие; на сопровождающиеся осложнениями* (пневмония, почечная или печеночная недостаточность) и без них.

Известна классификация по третьему принципу – нозологическая, основанная на названиях отдельных веществ (например, отравления сулемой, мышьяком, угарным газом, алкоголем и т.п.).

1.4.ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ РАЗВИТИЕ ОТРАВЛЕНИЙ

Токсичность химических соединений обусловлена наличием многих факторов, относящихся как к самому повреждающему агенту, так и пострадавшему. При этом принято все факторы, определяющие развитие отравлений, подразделять на: *основные и дополнительные*.

Основными факторами считаются определенные качества ядов и организма пострадавшего, а дополнительными – факторы окружающей среды и конкретно сложившаяся «токсическая ситуация», оказывающие влияние на клинику и последствия отравления. Общая классификация факторов, определяющих развитие отравлений, приведена в табл.1.3.

Даже беглый обзор факторов, приведенных в табл.1.3, убеждает в том, насколько сложен процесс отравления и развивающиеся в результате реакции организма. Необходимо отметить, что приведенная классификация весьма условна, но необходима для понимания интимных механизмов отравления, а, соответственно, и подбора приемов и способов лечения заболевания. Далее будут рассмотрены более-менее подробно некоторые основные и

дополнительные факторы, относящиеся к ядам. Факторам, определяющим развитие отравлений и характеризующим пострадавшего, внимание уделено значительно меньше, так как их рассмотрение в рамках данного курса не предусмотрено программой.

1.4.1. Физико-химические свойства и действие токсических веществ

Влияние физико-химических свойств, строение химических веществ на их токсическое действие занимало человеческие умы с тех пор, как люди научились измерять эти свойства и получили представление о строении веществ. Изучение связей между физико-химическими свойствами, строением ксенобиотиков и их токсичностью является одной из задач общей токсикологии.

Из практики известно немало примеров сходного токсического действия веществ, обладающих различной структурой (составом). Можно, например, сравнить местное подобное прижигающее действие концентрированных кислот и щелочей. С другой стороны близкородственные по элементному составу вещества могут оказывать на организм различный эффект. Так, сульфат бария считается нетоксичным и используется в рентгенологической практике в качестве контрастного вещества, а любые другие растворимые в воде соли бария обладают высокой токсичностью. Такой эффект объясняется тем, что химическая структура веществ намного разнообразнее, чем ответные реакции организма. Тем не менее, накоплены сведения по наиболее типичным зависимостям токсического действия соединений от их состава, структуры и физико-химических свойств.

Многими исследованиями показано, что токсичность веществ обусловлена наличием в их молекулах определенных функциональных групп или двойных связей. Токсичными обоснованно считаются вещества, в молекулах которых содержатся следующие группы атомов: $=C=O$; $S=$; $=C=C-$; $-N=CH_2$; $-NO_2$. Помимо этого обнаружены некоторые типичные зависимости от определенных свойств (структуры) соединений. Так, установлено правило, названное правилом «разветвленных цепей», в соответствии с которым органические соединения с нормальной углеводородной цепью оказывают более выраженный токсический эффект, чем их разветвленные изомеры. Подтверждением этому является более высокая наркотическая токсичность пропилового и бутилового спиртов, чем их изомеров.

На токсичность органических соединений влияет не только изомерия по углеродному скелету, но и оптическая изомерия. Левовращающий изомер алкалоида гиосциамина почти в 100 раз токсичнее его правовращающего аналога.

Помимо правила «разветвленных цепей» в токсикологии известно правило Ричардсона. Согласно этому правилу наркотическое действие неэлектролитов возрастает в гомологическом ряду с увеличением числа атомов углерода, то есть с возрастанием молекулярной массы. Однако это правило имеет ряд

исключений. Первые представители гомологических рядов обладают более выраженным токсическим действием, чем последующие. Так, такие соединения, как муравьиная кислота, формальдегид, метанол во много раз токсичнее, чем соответствующие им уксусная кислота, ацетальдегид и этанол. При этом нарастание токсического эффекта происходит до определенного члена гомологического ряда, а затем уменьшается, что, несомненно, связано с резким снижением их растворимости в воде.

Пары' циклических углеводородов (циклопропана, циклобутана, циклопентана и т.п.) более токсичны, чем пары' соответствующих им по количеству атомов алифатических углеводородов (пропана, бутана, пентана и т.п.). Уместно в этой связи привести пример БТХВ нервно-паралитического действия, принятого на вооружение в армии США к концу 80^х годов под шифром GP. Введение в молекулу эфира фторангидрида метилфосфоновой кислоты циклического углеводорода привело к увеличению токсичности БТХВ в сравнении с заринем да и зоманом в несколько раз.

Токсичность некоторых органических веществ обусловлена введением в их молекулы заместителей таких как OH^- , Cl^- , F^- , As^{3+} , Hg^+ . При этом введение в молекулу гидроксильной группы, как правило, ослабляет токсическое действие соединения, а введение галогенов или тяжелых металлов – почти всегда сопровождается усилением токсичности или проявлением новых токсических эффектов. Это объясняется изменением физико-химических свойств соединений, их способности к определенным химическим реакциям в организме. Этим объясняется усиление токсичности при введении в молекулу ксенобиотика групп атомов, таких как: $-\text{CH}=\text{CH}-$; C_6H_5- ; $=\text{CH}_2$; $-\text{NH}_2$ и др.

На выраженность действия органических соединений заметно влияют введение в молекулу кратных связей и пространственное расположение в молекуле замещающих радикалов. Токсичность таких ксенобиотиков тем выше, чем более ненасыщенность соединения. Например, аллиловый спирт ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OH}$) более токсичен, чем пропиловый ($\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$), а симметричный дихлорэтан – вдвое токсичнее несимметричного.

Помимо уже приведенных свойств и структур, влияющих на токсичность органических соединений, нельзя не отметить липофильность, то есть способность растворения в биомембранах. Более токсичными считаются соединения, которые обладают выраженной липофильностью.

Токсичность неорганических соединений большей частью определяется токсичностью ионов и их электронной стабильностью. Иными словами, чем более химически активен данный элемент, тем он более токсичен.

1.4.2. Токсическая доза и концентрация яда

Ранее уже отмечалось, что воздействия на макроорганизм в различных количествах одно и то же вещество вызывает, как правило, неодинаковый эффект. Для оценки степени токсичности веществ в токсикологии используются отличающиеся друг от друга параметры. Так, в ряде разделов токсикологии для оценки токсичности веществ используются смертельные, выводящие из строя и пороговые токсодозы, а для оценки лекарственных

средств – эффективные дозы. Кроме того, нередко используются величины, получаемы расчетным путем на основе приведенных выше параметров.

Смертельная или летальная токсодоза LD_{50} ¹ (L – от лат. *letal* – смертельный, D – от лат. *dosis* – доза) (¹ – В ряде источников используется аббревиатура DL) – это количество ксенобиотика, вызывающее при попадании в организм человека или животного смертельный исход с определенной вероятностью при отсутствии лечения. Обычно пользуются понятиями абсолютно смертельных токсодоз, вызывающих гибель 100% пораженных (иногда гибель организма с вероятностью 100%), LD_{100} и среднесмертельных токсодоз, летальный исход от попадания которых наступает у 50% пораженных, LD_{50} .

Выводящая из строя токсодоза ID_{50} (I – от англ. *Incapacitate* – вывести из строя, D – от лат. *dosis*) – это количество ксенобиотика, чаще БТХВ раздражающего действия, вызывающее при попадании в организм временный, а иногда со смертельным исходом выход из строя определенного процента пораженных. В зависимости от процента пораженных различают дозы ID_{100} , ID_{50} и т.д.

Пороговая доза PD (P – от англ. *primary* – начальный, D – от лат. *dosis* – доза) – количество ксенобиотика, вызывающее начальные признаки поражения организма с определенной вероятностью, или начальные признаки отравления у определенного процента людей (животных). Пороговые токсодозы принято обозначать PD_{100} , PD_{50} и т.д.

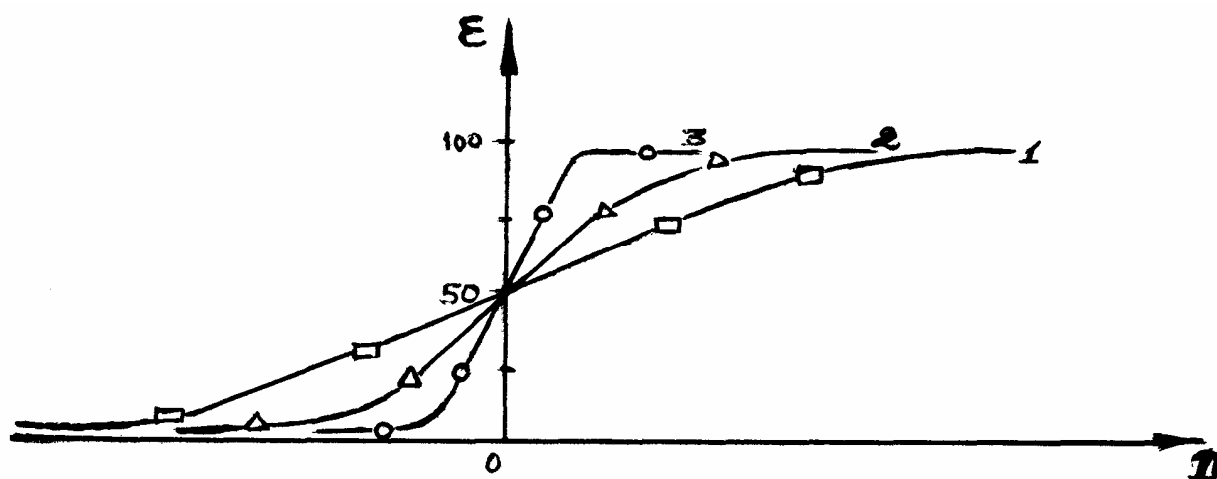
Эффективная доза ED (E от англ. *effect* – результат, D – от лат. *dosis* – доза) – количество вещества, вызывающее в организме человека или животного определенный результат с определенной вероятностью.

Исходя из изложенного, можно уточнить понятия токсичности и опасности различных веществ.

Токсичность – мера несовместимости вещества с жизнью, величина, обратная абсолютному значению среднесмертельной дозы ($1/LD_{50}$) или концентрации ($1/LC_{50}$).

Опасность вещества – вероятность воздействия вредных для здоровья эффектов в реальных условиях производства или применения химических веществ.

Надо отметить, что цифровые индексы, обозначающие процент пораженных (или вероятность поражения) могут иметь любое заданное значение. Наиболее часто в токсикологии используется величина 50%, так как именно она является наиболее статистически достоверной. Чтобы убедиться в



этом необходимо рассмотреть методы расчета перечисленных выше параметров токсичности.

Рис.1.2. Характерная зависимость «доза-эффект»

Не секрет, что основным методическим приемом в токсикометрии служит эксперимент на животных тщательно спланированный и технически хорошо оснащенный. Длительными исследованиями на различных видах животных и с использованием многочисленных ксенобиотиков было убедительно доказано, что зависимость «доза-эффект» представляет собой S образную кривую (см. рис.1.2).

При этом под эффектом может пониматься как летальный исход, так и какие-либо другие объективные изменения, определяемые в ходе опыта. На форму кривой (наклон) существенно влияют условия эксперимента (вид, пол, возраст животных, состояние питания и даже время года) и свойства ксенобиотика. Как правило, интенсивность реакций организма человека и животных по мере снижения дозы ксенобиотика уменьшается, при чем реакция (эффект) достигает нулевого значения раньше, чем доза. При увеличении дозы наблюдается почти такая же картина – доза увеличивается, а эффект достигает максимального значения значительно раньше, и в последующем не меняется.

В зависимости от чувствительности организмов животных кривая «доза – эффект» имеет различный наклон (см. зависимости 1...3 на рис.1.2). Чем круче такая кривая, тем более токсичным является воздействие того или иного ксенобиотика. Однако вне зависимости от токсичности того или иного вещества и чувствительности подопытного животного разные кривые «доза-эффект» имеют точку, в которой они пересекаются. Именно в этой точке (50%) минимальна ошибка эксперимента. При внимательном рассмотрении рис.2 можно увидеть точки перегиба графиков зависимости «доза-эффект». Данные точки чаще всего соответствуют величинам эффекта в 16 и 84%. Большинство исследователей сходятся во мнении, что в любой группе животных обязательно находятся особо резистентные (устойчивые) и особо чувствительные особи. Именно реакция этих животных на ту или иную дозу приводит к перегибу графиков зависимости «доза-эффект» в уже приведенных точках. Нельзя не отметить, что данные зависимости представляют собой не что иное, как функцию нормального распределения случайных величин. Учитывая это, для вычисления значений величин LD_{50} (ID_{50} , PD_{50} , ED_{50}) в разное время были предложены отличающиеся друг от друга методы статистической обработки, которые требовали соблюдения определенных условий проведения опыта.

Наиболее подходящим для этой цели был признан метод про́бит анализа. При обработке результатов эксперимента этим методом не требуется равенство интервалов между дозами и числом подопытных животных в группах в отличие от других методов. Непосредственные вычисления величины LD_{50} осуществляются на основе линеаризации функции нормального распределения (кривые 1...3)

$$y_i = x_i/\sigma + x/\sigma, \quad (1)$$

$$\sigma = \frac{1}{2} [x(+1) - x(-1)], \quad (2)$$

где $\bar{x}$ – среднее значение аргумента;
 x_i – i -тое значение аргумента;
 σ – среднее квадратическое отклонение;
 y_i – i -тый результат.

При $P = \Phi[(x - x_{50}) / \sigma] < 0,5$ величина y_i отрицательная, что представляет неудобства. Для устранения неудобства y_i заменяется на y^* .

$$y^* = y_i + \omega, \quad (3)$$

где ω принято брать равной 5. Следовательно,

$$y^* = \varphi(p) + 5, \quad (4)$$

Эти величины (y^*) и называются **пробиты** (вероятностные единицы).

С помощью пробит-анализа можно проверить соответствие проведенной экспериментальной прямой теоретической по нанесенным на график точкам, сопоставить токсичность нескольких веществ с вычислением доверительных границ искомой дозы. Таким образом, токсичность, как мера несовместимости вещества с жизнью организма поддается точному измерению.

Уместно отметить, что при постановке эксперимента величинами доз достаточно легко оперировать при введении ксенобиотиков подопытным животным через желудочно-кишечный тракт, а также при накожном, подкожном, внутримышечном и парентеральном их введении. Это объясняется простотой контроля используемых заражающих доз. Сложнее обстоит дело при ингаляционном способе заражения. В таких случаях приходится пользоваться расчетной формулой для дозы. Наиболее широко используется формула 5.

$$D = C \cdot t \cdot V / G, \quad (5)$$

где D – доза ксенобиотика;

C – концентрация ксенобиотика во вдыхаемом воздухе;

t – продолжительность экспозиции животного, мин;

V – интенсивность дыхания животного, л/мин;

G – масса тела животного, кг.

Нередко в токсикологической практике ингаляционную токсичность оценивают величиной T

$$T = C \cdot t, \quad (6)$$

Данное произведение предложено немецким химиком Ф. Габером и названо им коэффициентом токсичности. Это произведение, хотя и не является токсодозой в строгом смысле этого слова, тем не менее, позволяет сравнивать различные ксенобиотики по ингаляционной токсичности. Несмотря на то, что величины Ct и D не учитывают ту часть ксенобиотика, которая выдыхается обратно с выдыхаемым воздухом и обезвреживается в организме, ими до настоящего времени пользуются для оценки ингаляционной токсичности многих ядов. При этом перед Ct для учета приведенных эффектов ставят соответствующие поправочные множители (коэффициенты).

Различают летальные, выводящие из строя и пороговые коэффициенты ингаляционной токсичности (LCt , ICt , PCt). Также как и при учете доз возможны соответствующие эффекту индексы (16, 50, 84 и 100%).

Помимо уже приведенных выше величин, характеризующих те или иные дозы и концентрации ксенобиотиков, в практике токсикометрии нередко

используются расчетные параметры, такие как диапазон опасности развития острого смертельного отравления (см. формулы 7,8); тангенс угла наклона смертельных доз (концентраций) к оси абсцисс; функция угла наклона (см. формулу 9).

$$LD_{84}/LD_{16}, \quad (7)$$

$$LCt_{84}/LCt_{16}, \quad (8)$$

$$S = [(LD_{84}/LD_{50} + LD_{50}/LD_{16})/2], \quad (9)$$

Данные параметры характеризуют с одной стороны способность организма к компенсации, с другой – опасность данного вещества. При этом чем меньше отношения 7,8, тем меньше способность организма к компенсации, тем более вероятна возможность смертельного исхода при колебании высоких концентраций и, следовательно, тем опаснее вещество. Также опасность вещества выше, чем больше тангенс угла наклона прямой смертельных доз и функция угла наклона. Поэтому весьма важным являются не только среднесмертельные дозы (концентрации), но и данные параметры. Тем не менее, широко используется классификация ядов по степени токсичности (см. раздел 1.3), оцениваемой по LD_{50} (LCt_{50}).

Как уже отмечалось ранее, для характеристики возможности развития интоксикации рекомендовано помимо смертельных, определять минимальные концентрации, стоящие на пороге токсического действия. Проблема в определении пороговых доз заключается в том, что в данном случае должны быть разработаны критерии, позволяющие с достоверностью классифицировать эффект, вызываемый ядом. При определении летальных доз эффект классифицировать намного проще, чем при определении пороговых доз. Так, летальный исход констатируется при боковом положении животного, остановке сердца и т.д. Для выявления пороговых эффектов применяют интегральные и патогенетические показатели. Интегральные показатели характеризуют общее состояние организма человека или животного и позволяют определить изменения жизнедеятельности организма в целом, независимо от точки приложения яда. Патогенетические показатели определяются механизмом действия вещества и применяются в тех случаях, когда выяснен патогенез или основные звенья патологического процесса, вызываемого ядом. Перечисление подобных показателей в связи с достаточно большим количеством известных к настоящему времени механизмов токсического действия тех или иных ксенобиотиков заняло бы слишком много места. Поэтому целесообразно ограничиться перечислением интегральных показателей. Так, были в разное время предложены следующие интегральные показатели: снижение производительности труда (какого-либо действия); снижение внимания (корректирный тест); снижение мышечной работоспособности; нарушение высшей нервной деятельности; изменение внешнего дыхания; зона острого токсического действия (см. формулу 10).

$$Z_{ac} = LC_{50}(LD_{50})/Lim_{ac}, \quad (10)$$

где Lim_{ac} – порог острого действия;

$\text{LC}_{50}(\text{LD}_{50})$ – среднесмертельная летальная концентрация (доза).

Интегральный показатель (Z_{ac}) характеризует зону острого действия вещества, а также компенсаторные свойства организма, его способности к обезвреживанию, выведению яда и компенсации поврежденных функций.

Надо отметить, что использование приведенных показателей не всегда приводит к поставленной цели. Так, наряду с очевидными трактовками (типа снижение производительности труда) имеются спорные (типа изменение внешнего дыхания), не указывающие хорошо это или плохо. Поэтому было общепризнанно внедрение такого понятия, как предельно допустимая концентрация (ПДК).

ПДК – такая концентрация химического соединения во внешней среде, при воздействии которой на организм человека периодически или в течение всей жизни прямо или опосредованно через экологические системы, а также через возможный экономический ущерб – не возникает соматических или психических заболеваний (в том числе скрытых и временно компенсированных) или изменений состояния здоровья, выходящих за пределы приспособительных физиологических реакций, обнаруживаемых современными методами исследования сразу или в отдаленные сроки жизни настоящего или последующих поколений. Основным принципом для установления ПДК является концепция пороговости вредного действия веществ. То есть, все есть яд и ничто не лишено ядовитости, лишь доза определяет будет ли то или иное вещество оказывать токсический эффект на организм или нет. Пороговость действия любых вредных факторов доказывается как теоретически, исходя из основных отличий живого организма от неживого (постоянный обмен веществ и энергии с внешней средой, непрерывное восстановление своей структуры, постоянное изменение организма в направлении приспособления к внешней среде) и подтверждается экспериментально на практике. В частности пороговость вредного действия веществ доказывается при анализе кривых «доза-эффект» (см. рис.1.2). Несомненно, что даже небольшие ошибки при обосновании ПДК наносят ущерб для здоровья населения, приводят к экономическим потерям, которые наносят вторичный урон жизненному благополучию.

Таблица 1.4.

Классификация АХОВ

Показатель	Норма для класса опасности			
	1-го (Чрезвычайно токсичные)	2-го (Высоко- токсичные)	3-го (Умеренно токсичные)	4-го (Мало токсичные)
ПДК, мг/м ³ LC ₅₀ , мг/м ³	менее 0,1 менее 500	0,1...1,0 500...5000	1,1...10,0 5001...50000	более 10 более 50000

Величинами ПДК принято пользоваться на промышленных предприятиях и в районах, прилегающих к ним. Химические соединения, обращающиеся на промышленных предприятиях в больших количествах и способные при аварии на объектах или транспорте легко переходить в атмосферу и вызывать массовые поражения людей принято относить к АХОВ (аварийные химически

опасные вещества). По степени воздействия на организм человека такие ксенобиотики подразделяются на 4 класса.

Как видно из табл.1.4, при ингаляционном воздействии АХОВ принято использовать величины ПДК и LC_{50} . Вместе с тем, несмотря на широкую сферу своего применения, они не могут служить полной характеристикой токсичности АХОВ и других ксенобиотиков, так как не позволяют оценить возможный физиологический эффект в зависимости от времени их воздействия. В этом смысле более приемлемо использовать величину LSt_{50} .

Нередко для учета процесса интоксикации АХОВ необходимо учитывать обезвреживание их в организме или выведение из него. С этой целью, как уже было отмечено, рекомендуется вводить в формулы 5,6 поправочный множитель, являющийся функцией времени и свойств конкретного вещества.

Необходимо отметить, что в настоящее время в воздухе рабочей зоны рекомендуется обосновывать **максимально разовые** и для высококумулятивных веществ — **среднесменные ПДК**. Степень кумулятивности определяют по величине коэффициента кумуляции и зон биологического и хронического действия. К высококумулятивным относят вещества 1-го и 2-го классов опасности по величине зон биологического и хронического действия.

Итак, **максимально разовая допустимая концентрация вредного вещества ($ПДК_{мр}$)** — есть концентрация вещества в зоне дыхания работающих, усредненная периодом кратковременного отбора проб (15 мин); **среднесменная допустимая концентрация вредного вещества ($ПДК_{см}$)** — это средняя концентрация, полученная при непрерывном или прерывистом отборе воздуха при суммарном времени не менее 75% продолжительности рабочей смены, или концентрация, средневзвешенная во времени длительности всей смены в зоне дыхания работающих на местах постоянного или временного пребывания их.

ПДК атмосферных загрязнений — это максимальная концентрация, отнесенная к определенному периоду осреднения (20—30 мин, 24 ч, 1 мес., 1 год), не оказывающая при регламентированной вероятности ее появления ни прямого, ни косвенного вредного действия на организм человека, включая отдаленные последствия для настоящего и последующих поколений, не снижающая его работоспособности и не ухудшающая его самочувствия. Различают максимально разовые и среднесуточные ПДК.

Гигиеническая ПДК вредного вещества в воде водоемов — это максимальная концентрация, которая не оказывает прямого или опосредованного влияния на состояние здоровья настоящего и последующих поколений, выявляемого современными методами исследований при воздействии вредного вещества на организм человека в течение всей его жизни, и не ухудшает гигиенические условия водопользования населения.

Основными критериями опасности загрязнителей воды водоемов являются отношение максимально действующей или подпороговой концентрации к порогу по органолептическим свойствам и санитарным показателям состояния водоема, величина максимально действующей концентрации (МНК, мг/л), отношение DL_{50} к максимально действующей дозе:

$$DL_{50}/МНД \text{ или } (11)$$

$$DL_{50}/1/20 \cdot МНК \quad (12)$$

и отношение пороговой дозы по отдаленным эффектам к порогу по общему токсическому действию:

$$PD_{отд}/PD_{общ} \quad (13)$$

ПДК химического вещества в почве — максимальное количество его (исчисляемое в мг/кг пахотного слоя почвы), не вызывающее прямого или опосредованного отрицательного влияния на самоочищающую способность почвы, соприкасающейся с почвой среды, и здоровье человека.

В заключение следует остановиться на особенности установления летальных доз для человека при наличии в литературе нескольких смертельных доз. В таких случаях, как правило, пользуются усредненной дозой. Так, вариабельность известных доз может усредняться при помощи коэффициента «К» (см. формулу 14).

$$K = LD_{50max} / LD_{50min}, \quad (14)$$

где LD_{50max} — максимальная из известных среднесмертельных доз;

LD_{50min} — минимальная из известных среднесмертельных доз.

1.4.3. Характер связи с рецепторами токсичности

Действие токсических веществ, вступивших в контакт с клетками организма, проявляется при их взаимодействии с рецепторами. Рецепторы — реакционно-способные структуры. Рецепторами могут быть воспринимающие раздражения нервные окончания или специализированные нервные клетки, реагирующие на определенные изменения в окружающей среде. Известны рецепторы воспринимающие болевые раздражения, холод, звуковые и световые колебания.

Токсическое действие ядовитых веществ зависит от наличия в биоорганических структурах рецепторов, представляющих собой группы атомов или молекул, способных взаимодействовать с ядами. Функции рецепторов могут выполнять: $-SH$; $-OH$; $-COOH$; $-NH_2$; фосфорсодержащие группы белковых и других соединений в организме. Свойствами рецепторов могут обладать некоторые аминокислоты, нуклеиновые кислоты, ферменты, витамины, гормоны.

Представление о рецепторе, как месте конкретного приложения яда до настоящего времени остается недостаточно ясным. Тем не менее, любое химическое вещество для того, чтобы произвести биологическое действие, должно обладать, по крайней мере, двумя независимыми признаками: 1) сродством к рецепторам; 2) собственной физико-химической активностью. При этом под сродством подразумевается степень связи вещества с рецептором, которая измеряется величиной обратной скорости диссоциации комплекса "яд+рецептор".

В зависимости от химического строения и свойств яда и рецепторов прочность химической связи может быть различной. Для клинической токсикологии большое значение имеет обратимость связи яда с рецептором.

Большинство токсических веществ, по-видимому, непрочно связываются с рецепторами и их можно удалить. Взаимодействие рецепторов с ядами может осуществляться за счет образования ковалентных, ионных, ион-дипольных и водородных связей, а также сил Ван-дер-Ваальса. Из этих связей наиболее прочными являются ковалентные. Непрочными являются связи, обусловленные силами Ван-дер-Ваальса.

Таблица 1.5.

Основные типы связей "яд+рецептор"

Тип связей	Энергия связи, ккал/моль	Примеры
Ковалентная связь	50...140	Специфическое антихолинэстеразное действие (необратимое)
Ионная связь	5...10	Неспецифическое наркотическое действие (обратимое)
Водородная связь	2...5	
Ван-дер-Ваальсова связь	0,5...1	

Из таблицы 1.5 видно, снижение энергии связи "яд+рецептор" коррелирует с уменьшением специфических проявлений в ответной реакции организма и делает ее более обратимой. Следовательно, ряд токсических веществ можно удалить с рецепторов. Этот эффект называют "отмыванием".

В качестве примера прочной связи можно привести связь тяжелых металлов с сульфгидрильными (-SH) группами рецепторов. Эта связь является ковалентной, то есть довольно прочной.

Наиболее опасны яды, рецепторы которых располагаются в различных структурах клетки. В таких случаях яд действует комплексно на всю клетку. В токсикологии принято использовать термин политропное действие. Обеспечить детоксикацию при политропном воздействии яда практически не представляется возможным. К таким ядам относят иприт, некоторые наркотики и те же тяжелые металлы. Так, наряду с блокированием тиоловых групп (-SH), обеспечивающих биологическую активность более 50% ферментов, эти соединения блокируют также аминные (-NH₂), карбоксильные (-COOH) и другие группы. В результате потери протеинами многих реакционных и биологических свойств нарушается белковый, углеводный и жировой обмен; разрушаются структуры клеточных мембран, что приводит к выходу из клеток K⁺ и проникновению в них Na⁺. Все это и делает действие этих соединений политропным.

1.4.4. Видовая чувствительность к ядам и проблема использования эксперимента на животных применительно к человеку

Различия чувствительности животных и человека к воздействию химических соединений объясняется в значительной степени скоростью всасывания, выведения веществ, видовыми особенностями обмена веществ, в частности скоростью метаболизма, различиями в способности ферментных систем к детоксикации.

Различие в поглощении, распределении, превращении и выведении ядов у человека и животных вызывают в ряде случаев качественное несоответствие реакции организма, что должно учитываться при выборе вида животных для экспериментального исследования. Однако это встречается относительно редко. Патогенез отравлений абсолютным большинством веществ является однотипным для человека и животных, поэтому при действии токсических веществ на лабораторных животных удается воспроизвести отравления, аналогичные отравлениям человека.

Главное заключается в количественной стороне проблемы. В ряде случаев организм человека более чувствителен к ядам по сравнению с организмом лабораторных животных, что особенно характерно при воздействии алкалоидов. Так, человек, как известно, наиболее чувствителен к атропину, несколько менее чувствительны кошки. Собаки и кролики могут переносить атропин в дозе превосходящей в 100 раз дозу, смертельную для человека. В других случаях отдельные виды животных оказываются более чувствительными, чем человек. Например, собака чувствительнее человека к синильной кислоте. Еще более выраженными могут быть различия видовой чувствительности на несмертельных уровнях воздействия, что может создать впечатление о невозможности использования данных эксперимента на животных в практике. К счастью это не так. В большинстве случаев чувствительность человека и лабораторных животных оказывается близкой.

Предложено несколько путей обоснования экспериментальных животных для моделирования процессов взаимодействия ядов с организмом, имея ввиду необходимость последующей экстраполяции на организм человека. В основе одного из них (**первый путь** решения проблемы) лежит предположение о приблизительно равной чувствительности человека в случае равной чувствительности нескольких видов животных (2...12 видов). Если смертельные дозы для нескольких типов лабораторных животных (мыши, крысы, морские свинки, кролики) различаются незначительно (≤ 3 раза), существует высокая вероятность (не менее 70%) того, что для человека смертельная доза будет такой же. **Второй путь** – выбор вида животного, близкого по метаболизму конкретного яда к человеку. **Третий путь** – использование наиболее чувствительного вида животных и, **четвертый** – использование правила массы тела. По этому правилу токсичность хорошо коррелирует с массой животных данного вида. При этом ориентировочная смертельная доза для человека может быть найдена путем построения линии регрессии из нескольких точек в системе координат, где **а** - смертельная доза для данного вида животного, **в** - масса его тела.

С целью определения видовой чувствительности животных принято использовать коэффициент избирательности (КВЧ – коэффициент видовой чувствительности).

$$\text{КВЧ} = \text{LD}_{50\text{гр1}} / \text{LD}_{50\text{гр2}}, \quad (15)$$

где $\text{LD}_{50\text{гр1}}$ - среднесмертельная доза для грызунов 1 вида (например, крыс);

$\text{LD}_{50\text{гр2}}$ - среднесмертельная доза для грызунов 2 вида (например, кроликов).

Классификация видовой чувствительности животных к различным ядам, осуществляемой в зависимости от величины КВЧ, приведена в табл.1.6.

Таблица 1.6.

Классификация видовой чувствительности животных

КВЧ	Оценка различий видовой чувствительности животных
менее 3	Не выражена
3,1...9,0	Выражена
более 9,0	Резко выражена

Многочисленными экспериментами были выявлены факторы, влияющие на LD₅₀. Среди них наибольшее значение имеют: вид растворителя, объем раствора, пол, возраст подопытных животных, время года, групповое или раздельное содержание животных. Так, в зависимости от времени года величина LD₅₀ одного и того же яда изменяется в 2...3 раза, от степени разведений и вида растворителя – в 2...3 раза, от пола и возраста – в 2...5 раз.

1.4.5. Индивидуальная чувствительность к ядам

Молодой растущий организм (как человека, так и животного) обладает повышенной чувствительностью к действию ряда химических факторов: кварцевой пыли, свинца, сероуглерода, бензола, этанола, ацетона и др. ксенобиотиков. Объясняется это степенью развития нервной и эндокринной систем, неодинаковостью гемато-энцефалического барьера, особенностями сердечно-сосудистой системы. Поэтому при определении на животных токсичности веществ немаловажным является выбор того или иного растворителя.

По-видимому, теми же причинами обусловлено и отличие в воздействии токсических веществ в зависимости от возраста. На примере воздействия алкоголя на взрослого человека и подростка можно уверенно говорить о серьезных отличиях в величинах доз. Так, характер влияния алкоголя на организм человека давно и подробно изучен физиологами и медиками. Тем не менее, острое алкогольное отравление у подростков отличается от такового у взрослого человека. У подростков острое алкогольное отравление приводит к значительным изменениям деятельности сердечно-сосудистой системы, проявляющимся в: побледнении кожных покровов, акроцианозе и тахикардии с приглушенностью сердечных тонов.

Не менее интересным как с научной, так и с бытовой точки зрения является расовая чувствительность к ядам. Так, непереносимость спиртного чаще встречается в монголоидных популяциях. Механизм этого явления расшифрован.

Оказывается, у этих людей генетически очень активен фермент печени – алкогольдегидрогеназа, который превращает этиловый спирт в ядовитый уксусный альдегид. (Утренние похмельные неприятности именно от этого яда). Получается, только человек выпил, как отравился, не успев опьянеть. После первой же рюмки любого спиртного у таких людей краснеют лицо и склеры

глаз, появляются головная боль, неприятные ощущения в желудке. Если приходится выпить еще, то происходит самое настоящее отравление – нарушается сердечная деятельность, появляется одышка, ощущение жара, вплоть до удушья. Кроме того, у людей с алкогольной непереносимостью очень низка активность другого фермента, призванного нейтрализовывать, окислять ядовитый уксусный альдегид, - альдегиддегидрогеназы. Поэтому защита отсутствует. Примерно 70% японцев, 30...70% китайцев, монгольцев, корейцев имеют такой генотип. Даже среди людей, населяющих Ближний Восток, нередко алкогольная непереносимость.

У европеоидов генотип другой. Активность первого фермента у них в 10...20 раз ниже, чем у монголоидов. Так что алкоголь перерабатывается в яд медленно. Такие люди быстро пьянеют. При этом второй фермент у европеоидов гораздо активнее, чем у монголоидов. Поэтому уксусный альдегид быстро обезвреживается, окисляясь в уксусную кислоту. В результате европеоиды быстро пьянеют и не испытывают интоксикации. Идеальный вариант – пей не хочу! Но надо иметь в виду, что именно люди, легко переносящие большое количество алкоголя, чаще всего становятся алкоголиками.

Что касается россиян, то половина из нас генетически и географически посередине между монголоидами и европеоидами. Первый фермент – как у монголоидов, второй – как у европеоидов. Пьянеют такие люди медленно, и последствия мучают их не очень сильно. Вот откуда «умение» россиян много пить. Никакая это не доблесть или мужество – это свойство организма. По мнению специалистов, 20% россиян имеют чисто монголоидный генотип. Именно эти люди согласно опроса Центра социологических исследований МГУ спиртного в рот не берут. Большинство по причине плохого самочувствия и опасений за свое здоровье.

Реакция на спиртное у женщин отличается от мужской. У дам чаще встречается низкая активность первого фермента. То есть они быстро пьянеют. Активность второго фермента у женщин тоже низка, то есть в организме интенсивно накапливается яд. Поэтому женщины от спиртного быстро «дуреют», теряют над собой контроль, у них и проявления интоксикации более сильные. Общеизвестный факт - дамы, пьющие вопреки природе, спиваются быстрее, чем мужчины.

Наряду с указанными факторами влияние на токсический эффект оказывает характер питания человека. При этом качественный и количественный дефицит различных питательных веществ, витаминов, минеральных компонентов неблагоприятно сказывается на течение отравлений. Голодание ведет к нарушению многих звеньев естественной детоксикации, в частности, синтеза глюкуроновых кислот. Лица, пониженного питания имеют сниженную сопротивляемость к хроническому действию многих жирорастворимых веществ, в связи с депонированием их в жировой ткани.

Определенное отношение к проблеме имеет физическое состояние организма. Так, физические нагрузки оказывают влияние как на процесс внедрения токсических веществ, так и на течение интоксикации. Конечный

итог зависит от многих условий: характера и интенсивности нагрузки, степени утомления, пути поступления яда в организм. Во всяком случае интенсификация окислительных процессов может увеличить токсическую опасность ядов или способствовать их более быстрому обезвреживанию. Известно усиление патогенного действия ядов вследствие увеличения легочной вентиляции. Установлено, что физически тренированные люди более устойчивы к действию многих вредных веществ.

Кроме того, в связи с колебаниями различных функциональных показателей организма имеется прямая зависимость интенсивности процессов детоксикации от биоритмов. Следовательно нельзя не учитывать физиологическое индивидуальное состояние, обусловленное внутренними биоритмами. Например, в период с 15⁰⁰ до 3⁰⁰ часов в печени происходит накопление гликогена, а в период с 3⁰⁰ до 15⁰⁰ часов - гликоген выделяется. Максимум сахара в крови наблюдается к 9⁰⁰ часам утра, а минимум – к 18⁰⁰ часам. Исходя из этого, внутренняя среда в организме с 3⁰⁰ до 15⁰⁰ имеет преимущественно кислую реакцию, а во второй половине – щелочную. Содержание гемоглобина в крови максимально с 11⁰⁰ до 13⁰⁰ часов, а минимум – с 16⁰⁰ до 18⁰⁰. Именно поэтому наиболее выраженный эффект отравления следует ожидать в вечернее время (18...20⁰⁰ часов), когда содержание гликогена в клетках печени и сахара в крови – минимально. Увеличение токсичности «кровяных ядов» также следует ожидать в указанное время.

Большое влияние на реализацию токсического действия ядов имеет общее состояние здоровья индивидуума. Известно, что ослабленные люди тяжелее переносят отравления. У лиц, страдающих хроническими нервными, сердечно-сосудистыми и желудочно-кишечными заболеваниями отравления чаще заканчиваются смертью. Это особенно заметно при таких неблагоприятных ситуациях у больных, страдающих заболеваниями выделительных органов, когда небольшая токсическая доза может стать смертельной. Подобное повышение токсичности химических препаратов на фоне острых или хронических заболеваний называется «ситуационной токсичностью».

1.4.6. Возможность к кумуляции и привыкание к ядам

При сравнительной оценке токсичности (опасности) ядов нельзя исходить только из результатов острого эксперимента, так как при хроническом воздействии ядов многие интоксикации имеют другой патогенез, нежели патогенез острой интоксикации. Часто ксенобиотики, обладающие низкой токсичностью в остром опыте при хроническом воздействии в малых концентрациях оказываются высокоопасными.

Хроническое отравление развивается в тех случаях, когда либо сам яд постепенно накапливается в организме, либо происходит суммирование первоначально вызванных ядом незначительных изменений. Опасность хронического отравления издавна оценивали степенью выраженности кумулятивных свойств яда. Под **кумуляцией** принято понимать накопление эффекта при повторном воздействии вещества.

Предложен метод определения кумулятивных свойств веществ путем затравки животных ксенобиотиком в концентрациях, близким к $1/10 \dots 1/20 LC_{50}$ в течение 14...30 суток, а затем однократно – на уровне LC_{50} . Увеличение гибели животных по сравнению с однократным воздействием свидетельствует о развитии кумуляции, а уменьшение – о развитии привыкания.

Количественно эффект кумуляции определяется коэффициентом I_{cum} . Под коэффициентом кумуляции в токсикометрии принято понимать отношение суммарной дозы, вызывающей определенный эффект при дробном введении ксенобиотика к величине дозы, оказывающей тот же эффект при однократном воздействии. Наиболее широко используется метод определения зависимости кумулятивного эффекта от величины ежедневно вводимой дозы вещества ($1/5$; $1/10$; $1/20$; $1/100$; $1/200 LC_{50}$ [LD_{50}]), что позволяет прогнозировать опасность развития хронического отравления. При этом рассчитывается величина LD_{50} и тангенс угла наклона касательной к кривой «доза-эффект». Чем круче прямая, тем (при прочих равных условиях) кумулятивнее исследуемый ксенобиотик. Наклон кривой дает динамическую картину, LD_{50} – статическую.

Важной количественной характеристикой кумулятивных свойств химических соединений является определение периода полусуществования веществ в организме. Этот показатель позволяет количественно оценить возможность накопления вещества при любом режиме введения его в организм подопытного животного.

Если промежутки времени между введениями (Δt) определенной дозы вещества меньше, чем период полусуществования (T), его накопление будет происходить тем быстрее, чем меньше отношение $\Delta t/T$. При $T = \Delta t$ также будет происходить накопление вещества, причем тах достигаемый при однократном введении стремиться к возрастанию в 2 раза уже после 5...6 введений. Затем при условии продолжающегося поступления вещества в данной дозе устанавливается динамическое равновесие с максимальным содержанием вещества.

Для каждой дозы можно рассчитать уровень динамического равновесия и скорость его достижения. При $T > \Delta t$ накопление вещества будет происходить тем медленнее, чем больше отношение $\Delta t/T$, а если $\Delta t \gg T$, материальной кумуляции не будет.

Существует метод определения периода полусуществования вещества, в основе которого лежит учет «остаточного действия» вещества спустя определенное время после его введения.

Одной из возможностей определения функциональной кумуляции после однократного введения яда является метод двойного учета смертельных исходов: определение LD_{50} по результатам 1-го и n-го дней после введения вещества. Отношение этих величин является полной характеристикой кумулятивного эффекта (см. формулу 16).

$$I_{cum} = LD_{50}^n / LD_{50}^1, (16)$$

Предложена и классификация по величине I_{cum} .

Таблица 1.7.

Классификация веществ по их способности к кумуляции

Значение величины I_{cum}	Эффект
-----------------------------	--------

< 1	Сверхкумуляция
1...3	Выраженная кумуляция
3...5	Средняя кумуляция
>5	Слабая кумуляция

Другими показателями опасности хронического отравления служат: величина зоны хронического действия (Z_{ch}), определяемая по формуле (17), и величина зоны биологического действия, которая определяется отношением однократных половинно-смертельных доз (концентраций) к пороговым (в ряде источников **PD** обозначается в виде **Lim**, индексы **ac** и **ch** при лимите (пределе) означают результаты острого и хронического эксперимента) в хроническом эксперименте (см. формулу (18)).

$$Z_{ch} = \text{Lim}_{ac} / \text{Lim}_{ch} \quad (17)$$

$$Z = \text{LD}_{50} / \text{Lim}_{ch} \quad (18)$$

Для приведения испытаний к единым условиям срок хронического эксперимента установлен в 4 месяца. Для определения Lim_{ch} в эксперименте исследуют действие вещества в нескольких дозах: немного выше порога острого действия, недействующей концентрации (дозы) и дозы на порядок ниже порога острого действия.

В связи с изложенным, необходимо дать некоторые понятия, связанные с реакцией организма на повторные интоксикации. При длительном воздействии ядов в субтоксической дозе возможно развитие явлений сенсibilизации и аллергии, идиосинкразии, «состояния зависимости» – токсикомании, а также толерантности.

Сенсibilизация — состояние организма, при котором повторное воздействие вещества вызывает больший эффект, чем предыдущее. В настоящее время нет единого взгляда на биологическую сущность этого явления. На основании экспериментальных данных можно полагать, что эффект сенсibilизации связан с образованием под влиянием токсичного вещества в крови и других внутренних средах измененных и ставших чужеродными для организма белковых молекул. Последние индуцируют формирование антител — особых структур белковой природы, осуществляющих защитную функцию организма. По-видимому, повторное даже значительно более слабое токсическое воздействие с последующей реакцией яда с антителами (или измененными рецепторными белковыми структурами) вызывает извращенный ответ организма в виде явлений аллергических реакций. Аллергическая реакция определяется состоянием иммунных систем организма и проявляется типичными аллергическими симптомами (сыпь, зуд, отеки, гиперемия кожи и слизистых оболочек) вплоть до развития анафилактического шока.

Идиосинкразия – гиперреакция данного организма на определенные химические вещества, введенные в субтоксической дозе. Она проявляется свойственной для токсического действия симптоматикой. Подобная повышенная чувствительность обусловлена генетически, так как сохраняется на протяжении всей жизни данного человека и объясняется индивидуальными особенностями ферментативных или других биохимических систем организма.

При развитии зависимости от химических препаратов (**токсикомания**) различают психические и физиологические ее варианты. В первом случае речь

идет о наркотиках. Физиологический вариант токсикомании включает развитие абстиненции. Важным звеном патогенеза физиологической зависимости является развитие толерантности (пониженной восприимчивости), что заставляет увеличивать дозу для достижения привычного эффекта.

При повторяющемся воздействии ядов на организм можно наблюдать обратное явление отравлению — ослабление токсических эффектов вследствие привыкания, или **толерантности**. Механизмы развития толерантности неоднозначны. Так, например, было показано, что привыкание к мышьяковистому ангидриду обусловлено возникновением под его влиянием воспалительных процессов на слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и уменьшением вследствие этого всасывания яда. В то же время, если препараты мышьяка вводить парентерально, толерантности не наблюдается. Однако наиболее частой причиной толерантности является стимуляция, или индукция, ядами активности ферментов, обезвреживающих их в организме. Об этом явлении пойдет еще речь впереди. А сейчас следует отметить, что привыкание к некоторым ядам, например ФОС, может быть еще обусловлено снижением чувствительности к ним соответствующих биоструктур или перегрузкой последних из-за массированного воздействия на них избыточного количества молекул токсичного вещества.

1.4.7. Комбинированное действие токсических веществ

Под комбинированным действием понимается эффект одновременного влияния на организм нескольких ксенобиотиков.

В этом случае возможны четыре варианта:

- 1) однородное или независимое совместное действие различных веществ без изменения токсичности смеси;
- 2) синергетическое действие, усиливающее общий эффект;
- 3) антагонистическое совместное действие, приводящее к уменьшению эффекта;
- 4) извращение токсического эффекта яда.

Для количественной оценки токсического эффекта нескольких ядов употребляется термин «аддитивности» и две его градации — больше - меньше.

1.4.8. Влияние на развитие отравлений факторов окружающей среды

На развитие отравлений влияние окружающей среды обычно значительно шире, чем свойственное химическим соединениям специфическое токсическое действие. Особенно ярко это заметно при производственных отравлениях, которые, обычно, развиваются при сочетанном воздействии многих неблагоприятных факторов, таких как высокая или низкая температура, необычная влажность, вибрация, шум, и различного рода излучения.

Замечено, что одновременное воздействие вредных веществ и повышенной (или пониженной) температуры, как правило, усиливает или ускоряет развитие токсического эффекта. Вероятно, это связано в первую очередь с изменением функционального состояния организма, а именно, с

нарушением терморегуляции. В частности, при высокой температуре, с потерей жидкости и соответствующим уменьшением общего объема распределение гидрофильных ядов, ускорением кровообращения и, следовательно, процесса транспорта ядов, повышением уровня обмена веществ. При низких температурах снижается скорость биохимических процессов, особенно ферментативных, имеющих особое значение для биотрансформации ядов, которая, соответственно, замедляется.

Таким образом, одновременное воздействие на организм вредных веществ и резких изменений температуры окружающей среды приводит к суммированию их биоэффектов, что называется «синдромом взаимного отягощения». Естественно, что этот синдром развивается при строго определенных условиях, способных изменять равновесное состояние организма.

Повышенная влажность воздуха может иметь значение для усиления токсичности тех ядов, которые вступают в химическое и физико-химическое взаимодействие с влагой воздуха и дыхательных путей и вызывающих ингаляционные отравления. Например, раздражающие действия окислов азота (NO , NO_2) усиливается вследствие образования во влажной среде азотистой (HNO_2) и азотной (HNO_3) кислоты.

Изменение барометрического давления (гипо- и гипербария), способные вызвать резкие сдвиги многих физиологических функций организма, также приводит к развитию «синдрома взаимного отягощения». Например, в условиях высокого давления заметно усиливается токсичность многих пестицидов, а также угарного газа, алкоголя и других наркотических средств. Вероятно, причиной этого заключаются в условиях гипоксии, свойственных токсическому эффекту этих ядов.

Такие распространенные вредные факторы окружающей среды как шум и вибрация, при их постоянном интенсивном воздействии и повышают токсичность и ускоряют развитие отравлений.

О комбинированном воздействии ядов и лучистой энергии имеющиеся сведения не столь определены. Наиболее распространенным фактором служит ультрафиолетовое излучение. Некоторое усиление окислительных процессов, свойственное воздействию умеренной ультрафиолетовой радиации, снижает токсичность многих ядов вследствие их ускоренного разложения. Однако, если данное вещество подвержено в организме «летальному синтезу» (метанол), то токсичность его возрастает.

Влияние ионизирующих излучений неоднозначно. Установлено, что острые отравления ядами, вызывающими гипоксию ослабляют действия ионизирующих излучений, и, напротив, тиоловые яды, блокирующие сульфгидрильные группы белков усиливают указанные действия.

Таким образом, любое отравление всегда является результатом очень сложного взаимодействия между организмом и многими условиями внешней среды, в которых это взаимодействие проявляется.

Итак, в настоящее время разработаны многочисленные критерии опасности ядов, конкретизированы показатели опасности. Это позволяет оценивать степень опасности исследуемых веществ. Как известно, ежегодно

вновь синтезируется в мире около 100 000 новых соединений, знание опасности которых позволяет принимать решения об их использовании в тех или иных условиях.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ:

1. Дайте определение понятия «яд»?
2. Приведите основные направления и разделы токсикологии?
3. Перечислите принципы, положенные в основу классификации ядов?
4. Перечислите принципы классификации отравлений?
5. Перечислите факторы, определяющие развитие отравлений?
6. Какие величины используются для характеристик токсичности веществ?
7. Охарактеризуйте видовую и индивидуальную чувствительность к ядам?
8. Дайте определение понятий кумуляция, сенсibilизация, идиосинкразия, токсикомания?
9. Каково влияние факторов окружающей среды на отравления?

ГЛАВА 2

ПОСТУПЛЕНИЕ ЯДОВ В ОРГАНИЗМ, МЕТАБОЛИЗМ ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ И ВЫВЕДЕНИЕ ИХ ИЗ ОРГАНИЗМА

2.1. ПУТИ ПОСТУПЛЕНИЯ ЯДОВ В ОРГАНИЗМ

Многочисленными экспериментами, проведенными еще в конце XIX века, было подтверждено существовавшее задолго до этого мнение о влиянии способа попадания токсического вещества в организм на конечный результат отравления. В этой связи целесообразно привести еще одну классификацию веществ по степени токсичности, отличающуюся от предыдущей, приведенной в табл.4 (Лекция №1), способом проникновения (введения) ядов в организм человека (животного).

Анализ табл.1.4 (см. главу 1) и 2.1, позволяет сделать очень серьезный вывод о том, что от способа проникновения вещества в организм зависит степень его токсичности. Поэтому целесообразно рассмотреть пути проникновения поступления ядов в организм.

Таблица 2.1.

Классификация вредных веществ по степени токсичности

Показатель	Норма для класса опасности			
	1-го (Чрезвычайно токсичные)	2-го (Высоко- токсичные)	3-го (Умеренно токсичные)	4-го (Мало токсичные)
LD ₅₀ (перорально),	ниже 15	15...150	151...1500	более 1500

мг/кг LC ₅₀ , мг/л LD ₅₀ (через кожу), мг/кг	ниже 0,5 ниже 100	0,5...5 100...500	6...50 501...2500	более 50 более 2500
---	----------------------	----------------------	----------------------	------------------------

Ядовитые вещества могут поступать в организм различными путями: через органы дыхания, пищеварительный тракт, кожные покровы, слизистые оболочки, плаценту. Вид аппликации (проникновения) во многом определяет токсичность ядов.

2.1.1. Поступление ядов через органы дыхания

Через органы дыхания (ингаляционный путь) в организм попадают токсические вещества, находящиеся в атмосфере в виде газов, паров или аэрозолей. Для уяснения особенностей поступления ядов через органы дыхания целесообразно рассмотреть хотя бы кратко строение системы дыхания.

Органы дыхания состоят из воздухоносных путей и легких. Схематическое изображение органов дыхания приведено на рис.2.1.

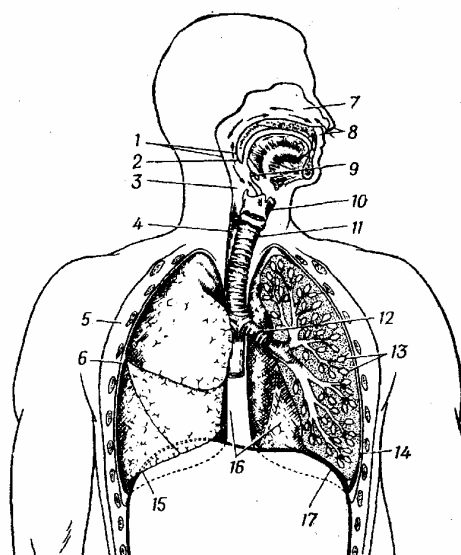


Рис.1. Строение органов дыхания человека

1 – внутренние носовые отверстия; 2 – язычок; 3 – глотка; 4 – пищевод; 5 – стенка тела; 6 – плевральная полость; 7 – носовая полость; 8 – ноздри; 9 – надгортанник; 10 – гортань; 11 – трахея; 12 – бронх; 13 – альвеолы; 14 – левое легкое; 15 – правое легкое; 16 – область, занятая сердцем; 17 – диафрагма.

Воздухоносные пути начинаются носовой полостью, в которой первым барьером на пути различных взвешенных в воздухе частиц являются волоски. Слизистая оболочка, выстилающая носовую полость, обильно снабжена ресничками, кровеносными сосудами и железами, выделяющими слизь. Слизь непрерывно ресничками удаляется из носовой полости.

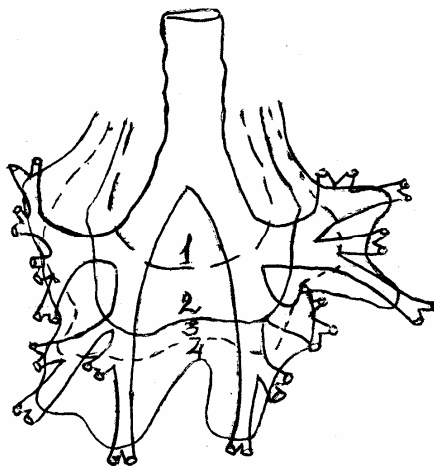


Рис.2.2. Структура легких человека

1 – бронхи первого порядка; 2- бронхи второго порядка; 3 – бронхи третьего порядка; 4 – бронхи четвертого порядка.

Носовая полость переходит в носоглотку, затем в гортань и далее – в трахею. Трахея разветвляется на два бронха первого порядка, которые входят в правое и левое легкое.

В правом и левом легких каждый из бронхов первого порядка разветвляется, подобно дереву на бронхи 2...4 порядка и диаметр трубочек постепенно уменьшается. Трахея и бронхи, также как и слизистая оболочка носовой полости, выстланы ресничным эпителием, содержащим слизь. Слизь непрерывно удаляется движением ресничек через гортань наружу.

Концы самых мелких бронхиальных трубочек респираторных бронхиол заканчиваются легочными пузырьками – бронхиолами и альвеолами, диаметр которых составляет около 0,2 мм. Количество бронхиол и альвеол оценивается порядка $3 \cdot 10^8$, общая поверхность которых составляет от 80 до 100 м². Огромная поверхность легочных альвеол обеспечивает интенсивное всасывание и быстрый эффект действия ядовитых паров и газов, присутствующих во вдыхаемом воздухе.

При ингаляционном поступлении газообразных и парообразных ядов в организм они проникают через аэрогематический барьер (альвеоларно-капиллярную мембрану) и попадают в кровь. Скорость проникновения летучих токсических веществ в кровь зависит от их растворимости в воде и липидах, концентрации во вдыхаемом воздухе. При этом в первую очередь легкие становятся "входными воротами" для тех ядов, которые хорошо растворимы в жирах. В целом же процесс поступления паров и газов в кровь подчиняется закону диффузии в соответствии с градиентом концентрации.

Большое значение при проникновении паров и газов через аэрогематический барьер имеет коэффициент растворимости паров ядовитого вещества в воде (коэффициент Оствальда «вода : воздух»). Чем больше его значение, тем больше вещества из воздуха поступает в кровь и тем длительнее процесс достижения конечной равновесной концентрации между кровью и воздухом. Следует отметить, что большая часть газообразных и парообразных ядов всасываются в легочных пузырьках. Тем не менее, незначительное всасывание летучих веществ наблюдается уже в воздухоносных путях.

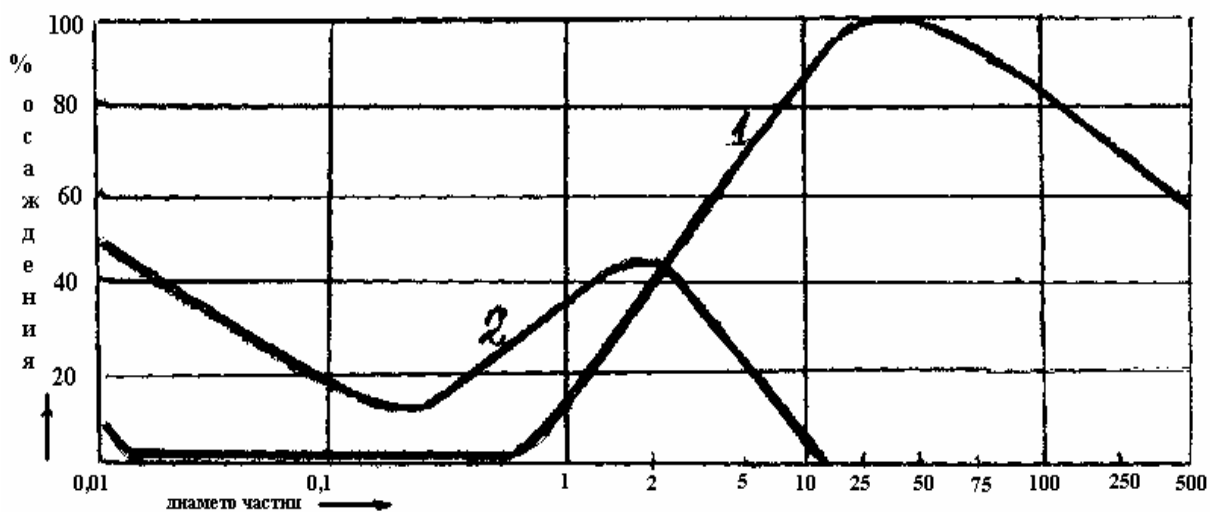


Рис.2.3. Зависимость между размером частиц и их оседанием в органах дыхания

1 – осаждение частиц в воздухоносных путях выше надгортанника; 2 – оседание частиц в трахеобронхиальном дереве

С вдыхаемым воздухом поступают не только пары и газы веществ, но и взвешенные в воздухе твердые и жидкие частицы (аэрозоли) ксенобиотиков. Поступление аэрозольных частиц во внутреннюю среду организма зависит от многих факторов. В частности, в органах дыхания происходят следующие процессы, влияющие на количество проникших внутрь частиц: **осаждение, задержка, и удаление.**

Частицы, попавшие в органы дыхания, осаждаются на стенках воздухоносных путей в результате следующих механизмов: перехват, импакция, седиментация, диффузия и электрическая преципитация.

Перехвату подвергаются частицы в носовых ходах волосками, в первом приближении представляющими собой грубый аэрозольный фильтр. Размер частиц, осаждаемых по механизму перехвата, оценивается в 80 мкм* и более. (*Примечание. Здесь и далее имеется ввиду аэродинамический диаметр частиц).

Изменение направления потока вдыхаемого воздуха в воздухоносных путях приводит к тому, что массивные частицы за счет инерции не успевают отклониться от тока воздуха и фактически наталкиваются на препятствие (механизм импакции). Импакция зависит от массы частиц и скорости потока воздуха. По механизму импакции оседают частицы размером от 1 до 80 мкм.

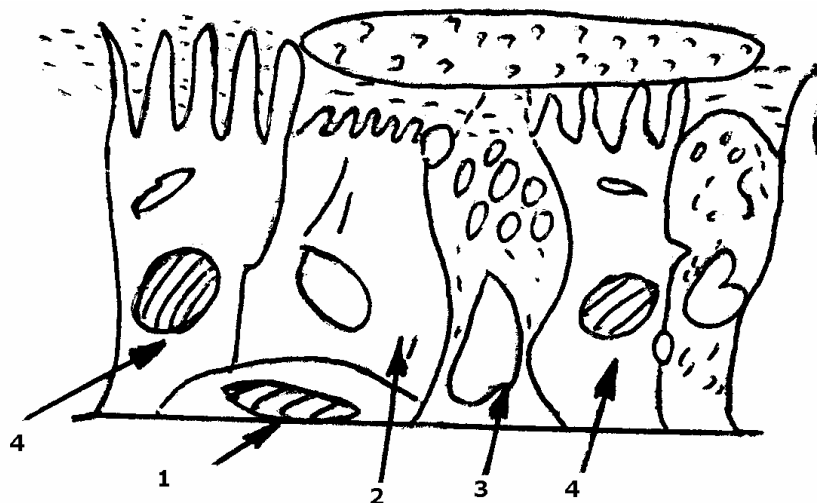
В глубоких отделах легких скорость движения воздуха снижается практически до нуля. Частицы размером от 1 до 5 мкм, проникшие в глубокие отделы легких, в отсутствие движения воздуха оседают под действием силы тяжести (седиментируют).

Частицы, размер которых лежит в пределах между 0,1 и 1 мкм большей своей частью выдыхаются обратно наружу.

Для частиц размером менее 0,1 мкм характерно броуновское движение. Поэтому данные частицы осаждаются в легких в результате диффузионных столкновений между собой и молекулами воздуха. Кроме того, если такие частицы несут на своей поверхности электрический заряд разноименных знаков, происходит процесс их взаимного притяжения (электрическая преципитация) и, соответственно, увеличения их размера и массы. Естественно, что увеличившиеся частицы седиментируют под действием силы тяжести. Иллюстрацией изложенного является рис. 2.3.

Как видно из рис.2.3, почти все частицы крупнее 10 мкм оседают при дыхании через нос. Надо отметить тот факт, что при ротовом (смешанном) типе дыхания более крупные частицы попадают в глубокие отделы легких. Дальнейшая судьба ингалированных частиц зависит от эффективности защитных механизмов органов дыхания. Осевшие на дыхательные пути аэрозольные частицы могут задерживаться в них и удаляться. Различные отделы дыхательной системы характеризуются неодинаковой проницаемостью к аэрозолям. При чем на процессы задержки и удаления влияет агрегатное состояние аэрозолей и их физико-химические свойства (форма, гигроскопичность, заряд и пр.).

В процессе самоочищения дыхательных путей частицы вместе со слизью удаляются из организма. В случае поступления водорастворимых и токсических аэрозолей их резорбция может происходить по всей поверхности дыхательных путей, причем заметная часть со слюной попадает в желудок. При



попадании в органы дыхания гидрофобных частиц, они прилипают к слизи, выделяемой соответствующими клетками слизистой оболочки воздухоносных путей (см. рис. 5). Движением ресничек клеток другого типа, слизь и прилипшие к ней частицы выводятся наружу. Реснички находятся в постоянном движении. Они делают 3...5 быстрых движений в направлении к глотке и медленно изгибаются в обратную сторону. Именно поэтому все клетки, содержащие реснички были названы **мерцательным эпителием**. Частота колебаний ресничек – $160...250 \text{ мин}^{-1}$. Скорость транспортировки слизи и частиц от бронхиол к бронхам колеблется от 1 до 10 мм/мин, а от бронхов к глотке – от 10 до 18 мм/мин.

Рис. 2.4. Схематическое изображение типов клеток, выстилающих эпителий воздухоносных путей

1 – базальные клетки; 2- щеточные клетки; 3 – бокаловидные клетки; 4 – покрытые ресничками клетки.

Мерцательным эпителием выстлана поверхность дыхательного тракта до респираторных бронхиол. Свободны от мерцательного эпителия в дыхательных путях лишь передняя часть носа, большая часть надгортанника и гортани и все альвеолярные ходы и альвеолы.

В самоочищении альвеолярной области от аэрозольных частиц существенную роль играют макрофаги и лимфатическая система. В последнюю попадают аэрозольные частицы путем диффузии или транспорта макрофагами.

2.1.2. Кожно-резорбтивное поступление ядов

Кожа покрывает тело человека, переходя в слизистую оболочку в области естественных отверстий. Площадь кожного покрова зависит от роста, веса и возраста. Общая поверхность кожных покровов составляет $1,5...2,0 \text{ м}^2$. Толщина кожи без подкожной клетчатки – $0,5...5 \text{ мм}$. Являясь внешним

покровом, кожа защищает организм от вредных воздействий окружающей среды (механических, химических, температурных и биологических факторов). Кожа участвует в водном, солевом, углеводном, белковом, жировом, витаминном обмене веществ и газообмене, поглощая кислород и выделяя углекислоту. Важная функция кожи – защита организма от переохлаждения и перегревания: через кожу выделяется 80% образующегося в нем тепла, в основном испарением пота с поверхности кожи.

Кожа состоит из трех слоев: эпидермиса, дермы (собственно кожи) и подкожной жировой клетчатки (см. рис.2.5).

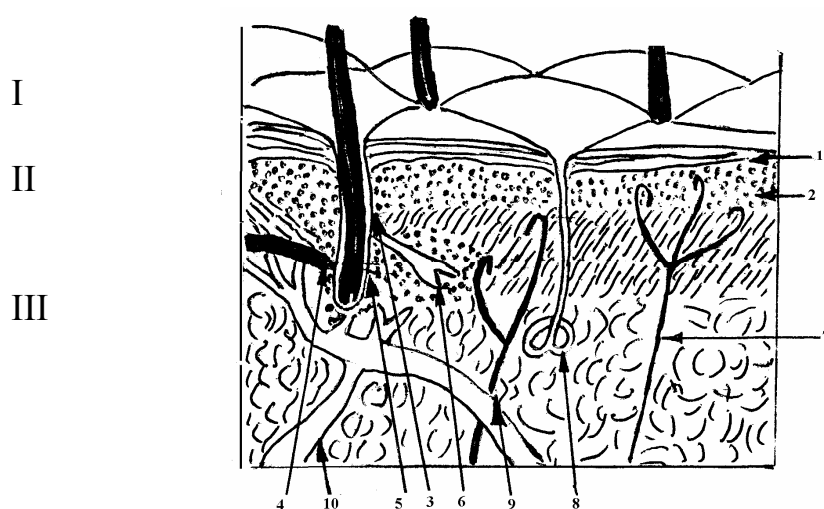


Рис. 2.5. Схема микроскопического строения кожи человека

I – эпидермис; II – дерма; III – подкожная жировая клетчатка.

1 – роговой слой эпидермиса; 2 – промежуточный слой эпидермиса; 3 – волосяная фолликула; 4 – мышца; 5 – стержень волоса; 6 – сальная железа; 7 – нервные окончания; 8 – потовая железа; 9 – кровеносный сосуд; 10 – лимфатический сосуд.

Эпидермис – наружный слой кожи. В нем, в свою очередь, различают пять слоев: самый глубокий – базальный состоит из одного ряда клеток, за счет их деления образуются верхние слои эпидермиса; шиповатый слой – состоит из 3...15 рядов клеток, соединенных между собой отростками – мостиками, между которыми циркулирует межклеточная жидкость, питающая эпидермис; зернистый слой состоит из 1...3 рядов клеток, они содержат зерна кератогиалина – белкового вещества, из которого в дальнейшем образуется кератин – роговое вещество кожи; блестящий слой – состоит из 3...4 слоев клеток, содержащих элеидин – промежуточный продукт превращения кератогиалина в кератин; роговой слой – образуется из ороговевших клеток и отличается большой стойкостью к внешним воздействиям. На разных участках тела человека толщина эпидермиса и, в частности, рогового слоя, влияет на скорость поступления ядов через кожу.

Дерма, собственно кожа, состоит из плотной волокнистой соединительной ткани и так называемого основного вещества. В дерме расположены кровеносные сосуды, нервы, потовые и сальные железы, корни волос и ногтей.

Потовые железы расположены по всей коже, за исключением красной каймы губ и некоторых других участков: они имеют неразветвленную трубчатую форму. Особенно много их на коже ладоней, подошв и лба. Общее количество потовых желез у человека колеблется от 2 до 5 млн. В различных участках тела с потом из организма выделяется большое количество вредных веществ.

Сальные железы – их особенно много в коже лица, груди и спины – выделяют кожное сало (сложное жировое вещество, состоящее из эфиров холестерина, жирных кислот, белковых продуктов, гормонов). Различают сальные железы, связанные с фолликулами волос и свободные от них. Кожное сало придает коже эластичность, уменьшает трение соприкасающихся с ней поверхностей.

Кожное сало и пот создают кислую среду на поверхности кожи, помогающую защитить ее от гноеродных бактерий.

Питание кожи происходит за счет развитой сети кровеносных и лимфатических сосудов, образующих многочисленные сплетения. Обилие нервных окончаний и сплетений в различных слоях кожи обуславливает ее высокую чувствительность к болевым, холодовым, тепловым и химическим раздражителям, а также к давлению. Наиболее чувствительна кожа на кончиках пальцев, носа, на середине ладоней, спины и слизистых оболочках глаз, рта и т.д.

Подкожная жировая клетчатка состоит из рыхлой соединительной ткани, петли которой заполнены жировыми дольками. Толщина клетчатки не одинакова на разных участках: например, на глазном веке она полностью отсутствует, на животе, ягодицах может достигать 10 см. В ткани жировой клетчатки расположены многочисленные кровеносные сосуды и нервы.

Существуют по крайней мере четыре пути поступления ядов через кожу: через эпидермис, волосяные фолликулы, выводные протоки сальных желез, а также межклеточные пространства. Вклад каждого из путей в проникновение ядов через кожу, вероятно, неодинаков. Вполне возможно, что полярные и неполярные вещества проникают преимущественно разными путями и по различным механизмам. Тем не менее, скорость проникновения веществ через кожу подчиняется закону диффузии Фика:

$$I = - D \cdot \Delta C / \delta, \quad (19)$$

где D – коэффициент диффузии данного вещества;

ΔC – градиент концентраций данного вещества

δ – толщина кожи в месте проникновения яда.

Как видно из формулы (19), скорость проникновения яда через кожу определяется как физико-химическими свойствами, так и количеством его, попавшим на кожу. Значение величины D , в свою очередь, зависит от массы и размера диффундирующих частиц, их способности растворяться в воде и липидах, температуры и давления и не зависит от концентрации вещества.

Наибольшая скорость диффузии наблюдается при повышенных температурах, градиенте давления, а для частиц, имеющих заряд, - при воздействии внешнего электрического поля. Так, через эпидермис проникают только растворимые в липидах вещества. Водорастворимые соединения проникают через кожу только в незначительных количествах. Проникновению водорастворимых веществ в организм препятствует жировой слой, образующийся на поверхности кожи в результате секреторной деятельности сальных желез. Через кожу легко проникает никотин, тетраэтилсвинец, хлорорганические соединения, ароматические амины, соли таллия и ртути. Небезынтересно отметить, что прохождению через кожу солей тяжелых металлов способствует образование ими солей с жирными кислотами жирового слоя кожи. При механическом повреждении кожи, ожогах проникновение ядов через кожу увеличивается.

СПОСОБНОСТЬ РАСТВОРЯТЬСЯ В ЛИПИДАХ ОПРЕДЕЛЯЕТ ПРОНИКНОВЕНИЕ ЧЕРЕЗ НЕПОВРЕЖДЕННУЮ КОЖУ НЕ ТОЛЬКО ЖИДКОСТЕЙ, НО И ГАЗОВ И ТВЕРДЫХ ВЕЩЕСТВ. КАК ПОКАЗЫВАЮТ МНОГИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, СКОРОСТЬ ПРОНИКНОВЕНИЯ ЯДОВ ЧЕРЕЗ НЕПОВРЕЖДЕННУЮ КОЖУ (КОЖНО-РЕЗОРБТИВНЫЙ ПУТЬ) ПРОПОРЦИОНАЛЬНА ИХ РАСТВОРИМОСТИ В ЛИПИДАХ, А ДАЛЬНЕЙШИЙ ИХ ПЕРЕХОД В КРОВЬ ЗАВИСИТ ОТ СПОСОБНОСТИ РАСТВОРЯТЬСЯ В ВОДЕ. ЭТО ОТНОСИТСЯ НЕ ТОЛЬКО К ЖИДКОСТЯМ, НО И К ГАЗАМ. ПРИ ЭТОМ ГАЗЫ МОГУТ ДИФФУНДИРОВАТЬ ЧЕРЕЗ НЕПОВРЕЖДЕННУЮ КОЖУ. ТАКИМ СПОСОБОМ, НАПРИМЕР, КОЖНЫЙ БАРЬЕР ПРЕОДОЛЕВАЮТ ПАРЫ СИНЬЛЬНОЙ КИСЛОТЫ, УГЛЕКИСЛЫЙ ГАЗ, УГАРНЫЙ ГАЗ, СЕРОВОДОРОД, НЕКОТОРЫЕ БТХВ (ЗАРИН, VX, ИПРИТ). НЕБЕЗЫНТЕРЕСНО ОТМЕТИТЬ, ЧТО ПРОХОЖДЕНИЮ ЧЕРЕЗ КОЖУ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ СПОСОБСТВУЕТ ОБРАЗОВАНИЕ ИМИ СОЛЕЙ С ЖИРНЫМИ КИСЛОТАМИ ЖИРОВОГО СЛОЯ КОЖИ.

2.1.3. Проникновение ядов через желудочно-кишечный тракт

Токсические вещества в зависимости от их свойств могут всасываться в кровь как во рту, так и в соответствующих отделах пищеварительной системы (см. рис.2.6).

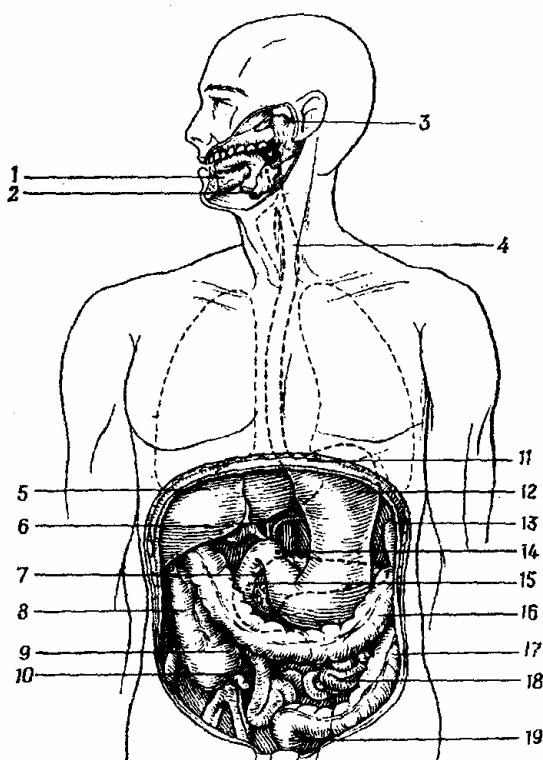


Рис.2.6. Схема желудочно-кишечного тракта.

1 – подъязычная слюнная железа; 2 – подчелюстная слюнная железа; 3 – околоушная слюнная железа; 4 – пищевод; 5 – печень; 6 – желчный пузырь; 7 – восходящая ободочная кишка; 9 – клапан в месте перехода тонкой кишки в толстую; 10 – аппендикс; 11 – диафрагма; 12 – желудок; 13 – селезенка; 14 – привратник; 15 – двенадцатиперстная кишка; 16 – поперечно-ободочная кишка; 17 – нисходящая ободочная кишка; 18 – тонкая кишка; 19 – прямая кишка.

Одной из функций пищеварительной системы является всасывательная. Именно поэтому попадание ксенобиотиков в кровь возможно через эту систему. Проникновение ядов через пищеварительную систему называют пероральным или алиментарным путем. Особенностью всасывания веществ через слизистую полость рта является то, что они не подвергаются воздействию желудочного и кишечного соков. Все соединения, поступающие в полость рта смешиваются со слюной. В сутки слюны у взрослого образуется около 1 л. Образование слюны осуществляется в слюнных железах (околоушной, нижнечелюстной и подъязычной). Слюна на 99% состоит из воды. Именно поэтому всасывание через слизистую полость рта в систему крови происходит лишь тех ксенобиотиков, которые хорошо растворимы в воде. Так, слизистой оболочкой рта всасываются фенол, никотин, этанол, цианиды, нитроглицерин.

Важными минеральными компонентами слюны являются Na^+ ; K^+ ; Cl^- ; HCO_3^- . Их наличие обуславливает осмотическое давление, в результате которого проникновение указанных веществ в кровь ускоряется. Слюнные железы, кроме того, секретируют амилазу, гликопротеины, мукополисахариды, лизоцим, иммуноглобулины и др.

Значительно большее число ядов, поступивших через рот, всасываются в желудке и тонкой кишке. Скорость всасывания веществ, поступивших в пищевой канал, зависит от их физических и химических свойств, pH

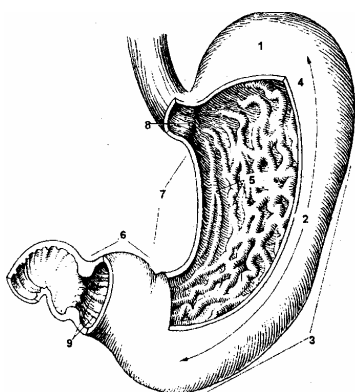
содержимого желудка и кишок. Ядовитые вещества кислотного и основного характера всасываются в пищевом канале в виде недиссоциированных молекул.

С анатомической точки зрения желудок представляет собой толстостенный мышечный мешок, находящийся под диафрагмой в левой половине брюшной полости. Стенка желудка состоит из слизистой, подслизистой, мышечной и серозной оболочек.

Мышечный слой состоит из внутреннего слоя: косых мышечных волокон; среднего слоя, представленного круговыми мышцами; и наружного. Благодаря согласованной деятельности этих мышц осуществляются перистальтические сокращения желудка, которые перемешивают его содержимое. Поэтому яды, попавшие в желудок, перемешиваются с содержащимися там пищевыми массами.

В слизистой оболочке желудка находится большое количество желез. Так, в стенке дна и тела желудка (см. рис.2.7) присутствуют **обкладочные, главные клетки** и **слизистые железы**. В пилорической части желудка имеются клетки, вырабатывающие гормон – гастрин.

Обкладочные клетки вырабатывают соляную кислоту, вследствие чего содержимое желудка кислое. Уникальная способность обкладочных клеток заключается в том, что они могут секретировать сильно концентрированную соляную кислоту. Соляная кислота (рН желудочного сока $\sim 1,0$) в желудке активизирует пепсин, вырабатываемый главными клетками. В слизистых



клетках вырабатывается слизь, которая покрывает всю внутреннюю поверхность желудка.

Рис.2.7. Желудок.

- 1 – дно желудка; 2 – тело желудка; 3 – большая кривизна желудка;
4 – передняя стенка; 6 – привратниковая (пилорическая часть); 7 – малая кривизна желудка; 8 – кардиальная часть; 9 – канал привратника.

При $\text{pH}=1$ подавляется диссоциация поступивших в желудок кислот. В результате этого вещества кислотного характера находятся в виде недиссоциированных молекул. Именно поэтому в желудке хорошо всасываются молекулы многих веществ, обладающих кислотными свойствами. В целом же в желудке хорошо всасываются молекулы многих недиссоциированных веществ, а также липофильные вещества.

Органические вещества основного характера (алкалоиды, амины) под влиянием кислой среды желудочного сока превращается в хорошо

диссоциирующие соли. Поэтому органические вещества основного характера не всасываются в желудке.

Из желудка потребленные алиментарным способом вещества поступают в тонкий кишечник (см. рис. 2.8).

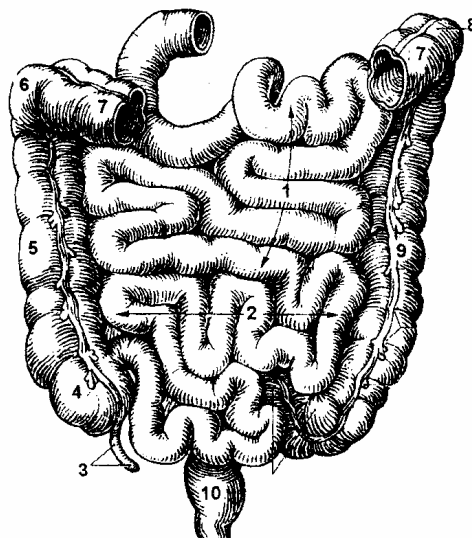


Рис.2.8. Тонкая и толстая кишки. Вид спереди.

- 1 – тощая кишка; 2 – подвздошная кишка; 3 – аппендикс; 4 – слепая кишка; 5 – восходящая ободочная кишка; 6 – правый изгиб ободочной кишки; 7 – поперечная ободочная кишка; 8 – левый изгиб ободочной кишки; 9 – нисходящая ободочная кишка; 10 сигмовидная ободочная кишка.

Содержимое тонкой кишки имеет рН от 5,07 до 7,07. При этом значении рН большинство алкалоидов находится в виде недиссоциированных молекул, хорошо всасывающихся в тонкой кишке. Кроме того, в тонкой кишке, как в желудке, всасываются липидорастворимые вещества.

Таким образом, с отравленной пищей и водой, а так же в "чистом виде" токсические вещества могут всасываться в кровь через слизистые оболочки полости рта, желудка и кишечника. Большинство из них всасываются в эпителиальные клетки пищеварительного тракта и далее в кровь по механизму простой диффузии. При этом ведущим фактором проникновения ядов во внутренние среды организма является их растворимость в липидах, точнее - характер распределения между липидной и водной фазами в месте всасывания. Существенную роль играет также степень диссоциации ядов.

Что касается жиронерастворимых ксенобиотиков, то многие из них проникают через клеточные мембраны слизистых оболочек желудка и кишечника по порам или пространствам между мембранами. Хотя площадь пор составляет только около 0,2% всей поверхности мембраны, тем не менее это обеспечивает всасывание многих водорастворимых и гидрофильных веществ. Током крови из желудочно-кишечного тракта токсичные вещества доставляются в печень - орган, выполняющий барьерную функцию к подавляющему большинству ксенобиотиков.

2.1.4. Проникновение ядов через слизистую оболочку глаз

Слизистая оболочка глаз – один из путей попадания ядов в организм. Помимо местного раздражающего, слезоточивого и болевого действия ряд токсических веществ, попавших на слизистую оболочку глаз, достаточно быстро всасываются в кровь и попадают в мозг. Для понимания указанного процесса следует рассмотреть анатомические особенности строения глаз.

Веки с ресницами, слезная железа, с помощью которой осуществляется увлажнение поверхности глаза и удаление инородных мелких частиц, а также мышцы, прикрепляющиеся к наружной поверхности глазного яблока, обеспечивающие его движение принято относить к вспомогательным образованиям глаза (см. рис.2.9).

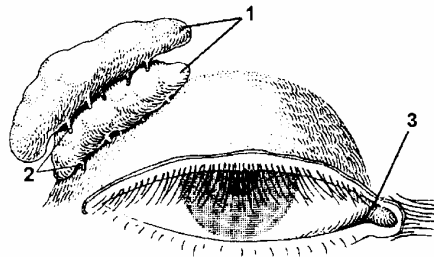


Рис. 2.9. Слезная железа.

1 - слезная железа; 2 - выводные каналцы; 3 - медиальный угол глаза

Веки располагаются спереди глазного яблока. Различают верхнее и нижнее веко. Основу век составляет хрящ, с наружной поверхности он покрыт кожей, а с внутренней - конъюнктивой век. *Конъюктива* покрывает внутреннюю поверхность век и состоит из двуслойного или многослойного цилиндрического эпителия с бокаловидными клетками, рыхлой соединительной ткани, в которой находятся сплетения лимфоцитов, а также многочисленные кровеносные сосуды. В области края роговицы конъюктива проходит в ее эпителий.

Слезный аппарат состоит из слезной железы, выводных протоков и слезоотводящих путей. Слезная железа имеет альвеолярно-трубчатое строение и находится в боковом углу глазницы. Ее выводные протоки в количестве от 6 до 14 открываются в верхний конъюнктивальный мешок. Слеза, вырабатываемая железой, омывает внешнюю поверхность роговицы тонким слоем слезной жидкости, за счет чего улучшаются оптические свойства этой поверхности. Далее слезная жидкость направляется в слезное озеро, откуда берут начало слезоотводящие пути. Их образуют слезные каналцы, слезный мешок и носослезный проток. Слезный мешок находится в нижнемедиальном углу глазницы, он имеет длину примерно 1,5 см, ширину – 0,5 см. Книзу слезный мешок переходит в носослезный проток, который открывается в нижний носослезный ход. Парасимпатические волокна увеличивают, а симпатические тормозят секрецию слезной жидкости.

Слезная жидкость увлажняет роговицу и конъюктиву, смывая механические частицы пыли. В ней также находится бактерицидное вещество *лизоцим*. Увеличение выделения слезной жидкости происходит при защитном мигательном рефлекс.

Огромное количество соединений, попадая на конъюктиву век или глазное яблоко, могут оказывать слезоточивое, раздражающее действие и вызывать

нестерпимую боль. Так, местным токсическим действием, выражающемся в болевых ощущениях в глазу или в интенсивном слезоточении обладают хлорпикрин, хлорацетофенон, адамсит, CS, CR и ряд других соединений. При этом следует отметить, что ряд этих веществ одновременно могут оказывать и слезоточивое, и раздражающее, и болевое действие.

2.1.5. Парентеральное поступление ядов в организм и проникновение через плаценту

Парентеральное поступление – это инъекционное введение тех или иных веществ под кожу, в мышцы, вену, серозные полости. Наиболее распространен этот путь проникновения ксенобиотиков среди наркоманов. При этом яды минуя пищевой канал и поступают непосредственно в кровь.

Одним из возможных способов попадания ядов в организм является внутриутробное проникновение через плаценту.

2.2. ВСАСЫВАНИЕ ЯДОВ ЧЕРЕЗ МЕМБРАНЫ И ИХ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ В ОРГАНИЗМЕ

Проникающие в организм яды, как и другие чужеродные соединения, могут подвергаться разнообразным биохимическим превращениям (**биотрансформации**), в результате которых чаще всего образуются менее токсичные вещества (**обезвреживание**, или **детоксикация**). Но известно немало случаев усиления токсичности ядов при изменении их структуры в организме. Есть и такие соединения, характерные свойства которых начинают проявляться только вследствие биотрансформации. В то же время определенная часть молекул яда выделяется из организма без каких-либо изменений или вообще остается в нем на более или менее длительный период, фиксируясь белками плазмы крови и тканей. В зависимости от прочности образующегося комплекса "яд+рецептор" действие яда при этом замедляется или же утрачивается совсем. Кроме того, белковая структура может быть лишь переносчиком ядовитого вещества, доставляющего его к соответствующим рецепторам.

Изучение процессов биотрансформации позволяет решить ряд практических вопросов токсикологии. **Во-первых**, познание молекулярной сущности детоксикации ядов дает возможность оценить защитные механизмы организма и на этой основе наметить пути направленного воздействия на токсический процесс. **Во-вторых**, о величине поступившей в организм дозы яда (лекарства) можно судить по количеству выделяющихся через почки, кишечник и легкие продуктов их превращения — метаболитов, что дает возможность контролировать состояние здоровья людей, занятых производством и применением токсичных веществ; к тому же при различных заболеваниях образование и выделение из организма многих продуктов биотрансформации чужеродных веществ существенно нарушается. В-третьих,

появление ядов в организме часто сопровождается индукцией ферментов, катализирующих (ускоряющих) их превращения. Поэтому, влияя с помощью определенных веществ на активность индуцированных ферментов, можно ускорить или затормозить биохимические процессы превращений чужеродных соединений.

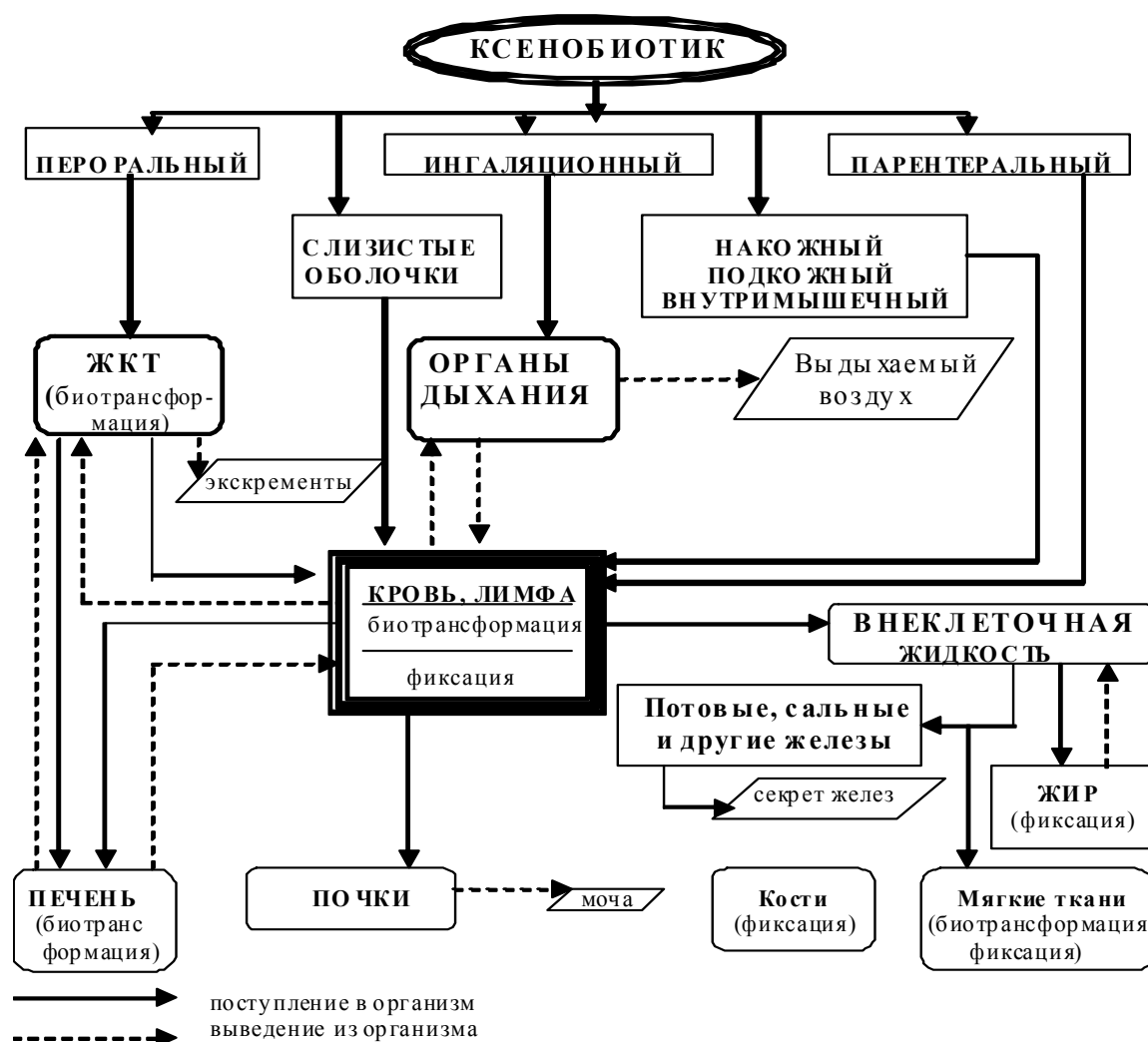


Рис. 2.10. Общая схема поступления, биотрансформации и выведения ксенобиотиков из организма

В настоящее время установлено, что процессы биотрансформации чужеродных веществ протекают в печени, желудочно-кишечном тракте, легких, почках. Кроме того, согласно результатам исследований профессора И. Д. Гадаскиной, немалое число токсичных соединений подвергается необратимым превращениям и в жировой ткани. Однако главное значение здесь имеет печень, точнее — микросомальная фракция ее клеток. Именно в клетках печени, в их эндоплазматическом ретикулуме, локализуется большинство ферментов, катализирующих превращения чужеродных веществ. Более подробно превращения ксенобиотиков в клетках печени будет рассмотрено далее.

Общий токсический эффект отравления является результатом специфического токсического действия ксенобиотика и неспецифических реакций организма (соматогенного действия), зависящие, в свою очередь, от распределения яда в организме.

Распределение токсических соединений в организме зависит от трех факторов: **пространственного, временного и концентрационного.**

Пространственный фактор определяет пути наружного поступления и распространения яда. Последнее во многом связано с кровообращением органов и тканей, поскольку количество яда, поступающее к данному органу, зависит от его объемного кровотока, отнесенного к единице массы тканей.

Под временным фактором подразумевается скорость поступления яда в организм и скорость его выведения из организма, то есть он отражает связь между временем действия яда и его токсическим эффектом.

Концентрационный фактор определяет концентрацию яда в биосредах, в частности, в крови. Он считается основным в клинической токсикологии. Определение этого фактора позволяет различать токсигенную и соматогенную фазы отравления и оценить эффективность детоксикации организма.

Яды, попавшие тем или иным путем в организм, преодолевают барьер, представляющий собой различные клеточные оболочки, то есть свободному проникновению ядов в организм препятствуют биомембраны. Мембранные системы имеют одинаковое строение, но отличаются по функциональным свойствам. Они представляют собой подвижные структуры, образованные белково-фосфолипидными комплексами, обладающими ограниченной проницаемостью для различных соединений. Схема строения клеточных мембран приведена на рис. 2.11.

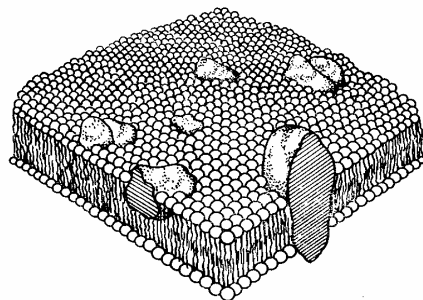


Рис. 2.11. Схема строения мембран клеток

Из рис. 2.11 видно, что основными компонентами мембран являются структурные белки и двойной фосфолипидный слой. Специфика тех или иных мембран зависит от наличия в них мукополисахаридов, липидов и набора ферментов. Снаружи фосфолипидных слоев с плавающими в них белками находится карбогидратная "шуба", состоящая из разных олигосахаридов. Одной из функций этой "шубы" является способность отличать клетки собственного организма от чужих.

Так как молекулы фосфолипидов имеют в своем составе гидрофильную "голову" и гидрофобный "хвост", то и в присутствии воды (межклеточной и внутриклеточной) они ориентированы следующим образом: гидрофильные "головы" - в сторону белка и к воде, гидрофобные "хвосты" - в направлении друг к другу. Толщина каждого слоя - 2...3 нм. В мембранах имеются поры, образованные гидрофильными веществами, причем поры (каналы) имеют электрические заряды.

Итак, основным препятствием проникновению ядов внутрь организма являются клеточные мембраны. Известно несколько механизмов переноса ядов через мембраны клеток. Тот или иной механизм определяется свойством мембран пропускать вещества различной природы. Выделяют четыре типа транспортировки различных веществ через мембраны.

Первый тип мембран. Мембраны этого типа препятствуют прохождению ионов и пропускают нейтральные молекулы с учетом их липофильности. Через эти мембраны в клетки проникают вещества по законам диффузии. Скорость диффузии определяется по уравнению (19).

Коэффициент диффузии яда зависит от его молекулярной массы, степени растворимости в липидах и ионизации, а также от пространственной конфигурации молекулы.

Переход вещества в клетки через мембрану происходит тогда, когда концентрация его в клетке меньше, чем концентрация этого вещества в окружающей клетку жидкости. Этот переход происходит до тех пор, пока концентрация вещества по обе стороны мембраны не достигнет равновесия. Через мембраны первого типа переносятся в клетки липофильные вещества и малые молекулы неполярных соединений (спирт, ацетон, бензол, толуол, нитробензол, ароматические амины, дихлорэтан, четыреххлористый углерод, синильная кислота, сероуглерод и газы: хлор, азот). Путем диффузии в клетки переносятся и вещества, имеющие более крупные молекулы (белки). Они проникают в клетки через крупные поры в мембранах или путем пиноцитоза. При пиноцитозе мембрана образует впячивание и обволакивает молекулу, которая в виде пузырька переносится через мембрану в клетку.

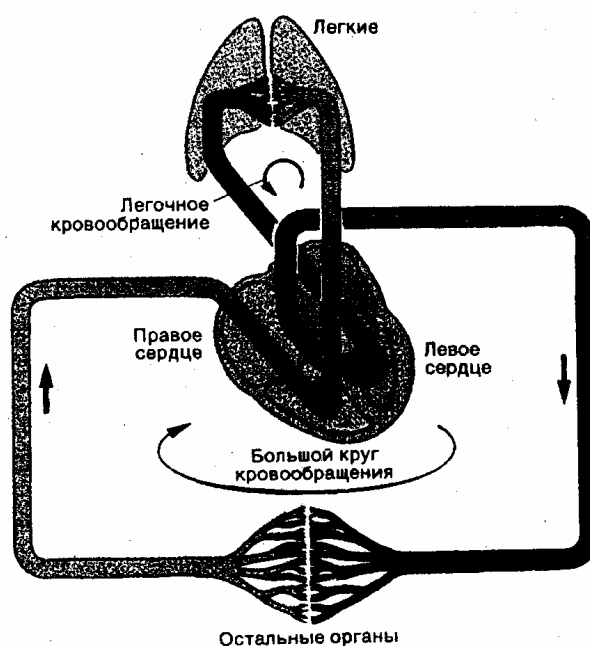
Второй тип мембран. Для большинства полярных молекул и некоторых ионов клеточные мембраны непроницаемы. Однако некоторые из них проникают в клетки в виде комплексов. Эти комплексы образуются при взаимодействии молекул соответствующих веществ с молекулами переносчика (транспортной системы), входящей в состав мембраны. Переносчиками могут быть ферменты, некоторые специфические компоненты мембран и другие вещества. Образующиеся комплексы растворяются в мембранах и легко диффундируют через них в клетки. Проникнув в клетку, эти комплексы расщепляются, а полярное вещество при этом освобождается (например, глюкоза в эритроцитах крови).

Третий тип мембран. Через мембраны этого типа осуществляется активный перенос, состоящий в том, что молекулы или ионы транспортируемого вещества переходят из среды с меньшей концентрацией в среду с большей концентрацией. При активном переносе молекула или ион вещества, которое должно проникнуть в клетку, лабильно соединяется с переносчиком подобно тому, как это происходит в мембранах второго типа. Однако здесь переносчик претерпевает химические превращения, для осуществления которого требуется определенная энергия. В результате химической реакции по одну сторону мембраны переносчик видоизменяется и приобретает определенное сродство к веществу или иону, подлежащему переносу. Затем видоизмененный переносчик присоединяет к себе молекулы или ионы, подлежащие переносу. Затем внутри клеток комплексы распадаются

и освобождаются переносимые ими вещества, а переносчик переходит наружу через мембрану в свободном состоянии в виде комплекса с другим веществом.

Системы активного переноса характеризуются строгой специфичностью. Они переносят растворенное вещество только в одном направлении (в клетку или из нее).

Четвертый тип мембран. Эти мембраны отличаются от предыдущих мозаичным строением. Они состоят из липидных цилиндров и белковых ячеек. Они имеют поры, через которые свободно проникают молекулы воды и анионы небольшого размера. Эти мембраны не пропускают катионы, поскольку в их порах имеются положительно заряженные частицы, отталкивающие катионы. В этих мембранах также имеются поры, через которые проникают молекулы некоторых неэлектролитов. С увеличением размеров молекул неэлектролитов уменьшается способность пропускания их через поры мембран четвертого



типа. Итак, транспорт в этом типе мембран осуществляется по типу фильтрации.

Рис. 2.12. Схема системы кровообращения человека

Рано или поздно яды поступают в кровь или лимфу. Большинство поступивших в организм ядов образуют в этих жидкостях комплексы с белками, липопротеидами и форменными элементами крови. При взаимодействии ядов с белками крови, могут образовываться ковалентные, ионные, водородные, ион-дипольные, диполь-дипольные связи. Комплексы, образующиеся при взаимодействии ядов с белками обычно транспортируются через биомембраны. Если связывание ядов обратимое, то в организме устанавливается равновесие между связанной и несвязанной формами яда. Из белковых веществ альбумин наиболее активно соединяется со многими ядами. Фибриноген, γ -глобулин и некоторые другие белковые вещества связываются только с незначительным числом ядов.

С током крови и лимфы токсические вещества переносятся во внеклеточную жидкость, а затем – в клетки. Таким образом, распределение в

организме поступивших ядов обеспечивается системой крово- и лимфообращения.

Скорость распределения ксенобиотика по органам и тканям зависит от того, в какой круг кровообращения он попал. Чтобы было понятно дальнейшее изложение материала целесообразно, ознакомиться, хотя бы кратко, с крово- и лимфообращением в человеческом организме.

Кровь непрерывным потоком движется по двум кругам кровообращения - большому и малому (см. рис.2.12). *Большой круг* начинается левым сердечным желудочком, из которого кровь, насыщенная кислородом, двигаясь по аорте, артериям и капиллярам, отдает кислород и насыщается двуокисью углерода. Затем кровь поступает в вены, нижнюю и верхнюю полые вены, которые впадают в правое предсердие. Здесь заканчивается большой круг кровообращения. *Малый круг* кровообращения начинается правым желудочком, из которого кровь поступает в легочную артерию, сосудистую систему легких, насыщается кислородом и возвращается к сердцу по легочным венам в левое предсердие. Следовательно, в случае попадания яда в артериальную или венозную кровь распространение его по организму оценивается от нескольких секунд до нескольких минут. То есть, наиболее опасным является парентеральный путь попадания яда в организм.

Попадание ксенобиотика через легкие (ингаляционный путь) незначительно уступает по скорости распространения по организму парентеральному пути. Это объясняется с одной стороны необходимостью проникания яда через аэрогематический барьер (см. рис. 2.13), с другой – попаданием его в малый круг кровообращения.

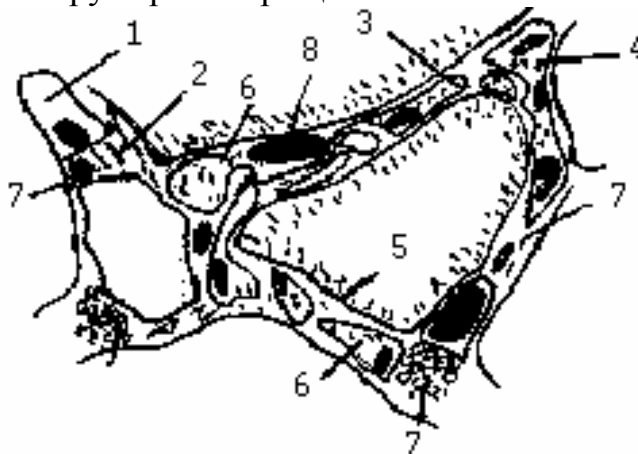


Рис. 2.13. Схема строения легочных альвеол

1 – эпителиальная клетка; 2 – тканевое пространство; 3 – эндотелиальная базальная мембрана; 4 – альвеолярная клетка; 5 – эпителий базальной мембраны; 6 – ядерная клетка; 7 – цитоплазма капиллярного эндотелия; 8 – кровеносный капилляр.

Из рис. 2.13 видно, что легочные пузырьки (альвеолы) покрыты сетью кровеносных и лимфатических капилляров. Капилляры отделены от альвеолярного воздуха аэрогематическим барьером. Структуру барьера между воздухом и кровью можно схематически представить в виде: липидная пленка, мукоидная пленка, слой альвеолярных клеток, базальная мембрана эпителия, сливающаяся с базальной мембраной капилляров.

Пути попадания яда в организм через неповрежденную кожу и слизистую желудочно-кишечного тракта являются менее опасными, чем парентеральный и аэрогенный, в силу того, что проникание ксенобиотика в кровяное русло растягивается от нескольких минут до нескольких часов.

Проникание яда в кровяное русло через лимфатическую систему сдерживается наличием в организме более 400 лимфатических узлов, располагающихся под коленями, в паху, под мышками, под локтями, в шее, в легких и кишечнике.

Так как поступившие в кровь яды разносятся ею по всему организму, нетрудно догадаться, что больше яда окажется в том органе, где количество циркулирующей крови больше. Через сердце, печень, легкие, мозг и печень протекает значительно больше крови, а, следовательно, и яда в них окажется больше, чем в других органах.

Большинство ядов в различных органах и тканях распределяются неравномерно еще и потому, что имеют различные свойства. Так, распределение веществ в организме зависит от их физических, химических свойств, от растворимости в воде, жирах и других липидах, диссоциации, состава и функциональных особенностей органов и тканей.

Хорошо растворимые в липидах яды легко проникают через мембраны клеток кровеносных сосудов и селективно растворяются в богатых липидами, хорошо снабжаемых кровью органах и тканях (в основном в головном и костном мозгу). Естественно, распределение поступивших в организм веществ, хорошо растворимых в липидах, зависит от количества жиров и других липидов в соответствующих органах и тканях. Растворимые в липидах яды медленно выводятся из организма и медленно превращаются в нем.

Неэлектролиты накапливаются преимущественно в тканях, сорбционная емкость которых наибольшая для данных веществ.

Таким образом, прежде чем оказаться в том или ином органе (ткани), находящиеся в крови яды преодолевают ряд внутренних клеточных и мембранных барьеров. Важнейшим из них является гематоэнцефалический барьер - биологическая структура, которая находится на границе кровеносного русла и центральной нервной системой. Поэтому результат действия ядов и лекарств часто зависит от того, насколько выражена их способность проникать через барьерные структуры.

Таким образом, яды в организме распределяются неравномерно. В результате неравномерного распределения ядов в организме они могут локализоваться (отлагаться) в соответствующих органах и тканях. Так, в жировой ткани депонируются главным образом жирорастворимые яды. В костной ткани отлагаются свинец, барий, фтор. А висмут, ртуть и мышьяк накапливаются в органах и тканях богатых белками, содержащими тиольные (-SH) и некоторые другие функциональные группы. Необходимо упомянуть о том, что липотропность и степень диссоциации не сказываются на способности проникать через мембраны коллоидных растворов. Последние, как правило, трудно проникают через все разновидности мембран.

Резюмируя изложенное, можно выделить три главных сектора распределения чужеродных веществ: **1. Внеклеточная жидкость** (объем

примерно 14 л у человека массой 70 кг); **2. Внутриклеточная жидкость** (объем примерно 28 л); **3. Жировая ткань.** Объем распределения зависит от следующих физико-химических свойств ксенобиотика: 1. Водорастворимости; 2. Жирорастворимости; 3. Способности к диссоциации (ионообразованию).

Для количественного анализа процессов всасывания и распределения ядов в организме используются различные модели. Одним из основных токсикологических показателей является скорость распределения V_p .

В заключение следует отметить, что локализация ядов зависит не только от свойств яда, но и от характера отравления. Так, при остром отравлении ртуть и мышьяк локализуются в печени и почках, а при хроническом отравлении эти элементы откладываются в ногтях, костях и нервной ткани.

2.3. МЕТАБОЛИЗМ ЯДОВ В ОРГАНИЗМЕ

Вещества, поступившие в организм, под влиянием ферментов, подвергаются различным превращениям. Процесс превращения поступивших в организм веществ, называется **метаболизмом** или биотрансформацией, а, вещества, образующиеся при этих превращениях, называются **метаболитами**.

Метаболические превращения ксенобиотиков занимают особое место в детоксикации, поскольку они являются "подготовительным" этапом для их удаления из организма.

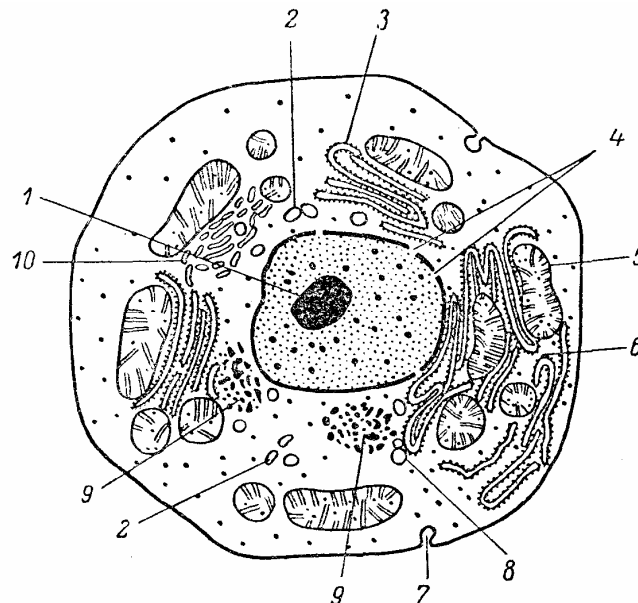


Рис. 2.14. Схематическое изображение клетки печени.

1- ядро; 2- лизосомы; 3 - эндоплазматический ретикулум; 4 - поры в ядерной оболочке; 5 - митохондрии; 6 - шероховатый эндоплазматический ретикулум;
7 - инвагинации плазматической мембраны; 8 - вакуоли; 9 - зерна гликогена;

10 - гладкий эндоплазматический ретикулум.

В настоящее время являются установленными некоторые процессы биотрансформации чужеродных веществ, протекающие в печени, желудочно-кишечном тракте, легких, почках. При этом главное значение при

интоксикациях имеет печень, точнее — микросомальная фракция ее клеток. Именно в клетках печени, в их эндоплазматическом ретикулуме, локализуется большинство ферментов, катализирующих превращения чужеродных веществ. Сам ретикулум представляет собой сплетение липопротеидных канальцев, пронизывающих цитоплазму (см. рис. 2.14). Наивысшая ферментативная активность связывается с так называемым гладким ретикулумом, который, в отличие от шероховатого, не имеет на своей поверхности рибосом. Неудивительно поэтому, что при заболеваниях печени резко повышается чувствительность организма ко многим чужеродным веществам. Надо отметить, что, хотя число микросомальных ферментов невелико, они обладают очень важным свойством — высоким сродством к различным чужеродным веществам при относительной химической неспецифичности. Это создает им возможность вступать в реакции обезвреживания практически с любым химическим соединением, попавшим во внутренние среды организма. В последнее время доказано присутствие ряда таких ферментов в других органоидах клетки (например, в митохондриях), а также в плазме крови и в микроорганизмах кишечника.

Многие ферменты, под влиянием которых происходит метаболизм ксенобиотиков, присущи **интактному** (не имевшему контакта с чужеродными веществами) организму. Они катализируют превращение присущих им или близких по химической природе веществ. Однако некоторые ферменты, необходимые для превращения ксенобиотиков, отсутствуют в организме, но образуются в процессе метаболизма. В этих случаях ксенобиотики индуцируют образование ферментов, которые катализируют их метаболизм. Такие ферменты называют **индуцированными**.

Считается, что главным принципом превращения в организме чужеродных соединений является обеспечение наибольшей скорости их выведения путем перевода из жирорастворимых в более водорастворимые химические структуры. В последние годы при изучении сущности биохимических превращений чужеродных соединений из жирорастворимых в водорастворимые все большее значение придается так называемой монооксигеназной ферментной системе со смешанной функцией, которая содержит особый белок — цитохром Р-450. Он близок по строению к гемоглобину (в частности, содержит атомы железа с переменной валентностью) и является конечным звеном в группе окисляющих микросомальных ферментов — биотрансформаторов, сосредоточенных преимущественно в клетках печени. В организме цитохром Р-450 может находиться в 2 формах: окисленной и восстановленной. В окисленном состоянии он вначале образует с чужеродным веществом комплексное соединение, которое после этого восстанавливается специальным ферментом — цитохромредуктазой. Затем это, уже восстановленное, соединение реагирует с активированным кислородом, в результате чего образуется окисленное и, как правило, нетоксичное вещество.

В основе биотрансформации токсичных веществ лежит несколько типов химических реакций, в результате которых происходит присоединение или же отщепление метильных ($—CH_3$), ацетильных ($CH_3COO—$), карбоксильных ($—COOH$), гидроксильных ($—OH$) радикалов (групп), а также атомов серы и

серосодержащих группировок. Немалое значение имеют процессы распада молекул ядов вплоть до необратимой трансформации их циклических радикалов. Эти реакции протекают с затратой необходимой для этого энергии. Но особую роль среди механизмов обезвреживания ядов играют **реакции синтеза**, или **конъюгации**, не требующие энергетических затрат, в результате которых образуются нетоксичные комплексы — конъюгаты. При этом биохимическими компонентами внутренней среды организма, вступающими в необратимое взаимодействие с ядами, являются:

глюкуроновая кислота ($C_5H_9O_3COOH$),

цистеин ($SH-CH_2-CH-COOH$),



глицин (NH_2-CH_2-COOH),

серная кислота и др.

Молекулы ядов, содержащие несколько функциональных групп, могут трансформироваться посредством 2 и более метаболических реакций. Попутно следует отметить одно существенное обстоятельство: поскольку превращение и детоксикация ядовитых веществ за счет реакций конъюгации связаны с расходом важных для жизнедеятельности веществ, то эти процессы могут вызвать дефицит последних в организме. Таким образом, появляется опасность другого рода — возможность развития вторичных болезненных состояний из-за нехватки необходимых метаболитов. Так, детоксикация многих чужеродных веществ находится в зависимости от запасов гликогена в печени, поскольку из него образуется глюкуроновая кислота. Поэтому при поступлении в организм больших доз веществ, обезвреживание которых осуществляется посредством образования эфиров глюкуроновой кислоты (например, бензольных производных), снижается содержание гликогена — основного легко мобилизуемого резерва углеводов. С другой стороны, есть вещества, которые под воздействием ферментов способны отщеплять молекулы глюкуроновой кислоты и тем самым способствовать обезвреживанию ядов. Одним из таких веществ оказался глицирризин, входящий в состав солодкового корня. Глицирризин содержит 2 молекулы глюкуроновой кислоты в связанном состоянии, которые освобождаются в организме, и это, по-видимому, определяет защитные свойства солодкового корня при многих отравлениях, известные издавна медицине Китая, Тибета, Японии. Более подробно о процессах биотрансформации в организме будет изложено ниже.

2.4. ГОМЕОСТАЗ И ХИМИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ

Токсикология охватывает комплекс вопросов, связанных с изучением взаимодействия химических веществ с живыми системами. Результатом этого взаимодействия, в конечном итоге, является нарушение равновесия организма с внешней средой, иными словами, нарушение гомеостаза. Отсюда следует, что учение о гомеостазе можно использовать в изучении механизмов токсичности, а само понятие «токсичность» приобретает новый, физиологически обоснованный смысл (токсический дисгомеостазис). Другими словами любая интоксикация - нарушение гомеостаза.

Понятие «гомеостаз» обычно отождествляется с «постоянством внутренней среды», т. е. применяется в том классическом понимании, каким его дал Клод Бернар. Согласно современным представлениям, понятие «гомеостаз» включает не только динамическое относительное постоянство внутренней среды организма, но и устойчивость основных физиологических функций организма человека и животных. Гомеостатические механизмы чрезвычайно многообразны и представлены на самых различных уровнях регуляции от молекулярного до популяционного:

Использование учения о гомеостазе в качестве общей концепции химической патологии, позволяет с единых позиций рассматривать специфическое и неспецифическое, избирательное и общее в механизмах действия токсических веществ и является основой интеграции различных направлений токсикологии. В этой связи имеет смысл всякий ответ, направленный на восстановление нарушенного равновесия, считать гомеостатической реакцией, а химические вещества, приводящие к нарушению этой реакции, отнести к дисгомеостатическим факторам. Что касается фармакологических средств, то при таком подходе они выступают в качестве корректоров гомеостатических процессов.

Таблица 2.2.

Гомеостатические механизмы

Уровни регуляции гомеостаза	Базисные структурные элементы системы и ее основные функции
Молекулярный	Биохимические системы клеток. Молекулярные механизмы саморегуляции, биосинтетические процессы.
Субклеточный	Система органелл, участвующая в общеклеточных функциях, обеспечивающих дыхание и накопление энергии (митохондрии), в синтезе белков (рибосомы, гранулярная эндоплазматическая сеть), в накоплении и транспорте липидов и гликогена (гладкая эндоплазматическая сеть), в образовании продуктов синтеза и их секреции (пластинчатый комплекс), во внутриклеточном пищеварении и защитной функции (лизосомы) и др.
Клеточный	Элементарная живая система, поддерживающая и восстанавливающая свою целостность благодаря высоким адаптивным возможностям, реализуемым содружественной деятельностью органелл.
Тканевой и органной	Система клеток, обеспечивающая функциональную и морфологическую устойчивость дифференцированных тканей и специализированных органов и систем.
Организменный	Целостная биологическая система, способная к длительному независимому существованию за счет высоких адаптивных возможностей во взаимодействии со средой обитания, осуществляемому нервным и гуморальным

	путем.
Популяционный	Элемент биоценоза. Система организмов, поддерживающая сохранение вида.

Химические вещества, как возмущающие факторы внешней среды, имеют ряд особенностей, главная из которых состоит в том, что, попадая в организм, они нарушают «химическую чистоту» внутренней среды и уже на этой стадии приходят в соприкосновение с «первым эшелон» защиты — гомеостатическими механизмами детоксикации. Преодоление этого противодействия становится невозможным, когда количество ксенобиотика и скорость его поступления превышают детоксикационные возможности организма. Поскольку детоксикация осуществляется в биомембранах, непременным условием ее эффективности является их целостность. Именно нарушение последней, приводящее к прорыву ксенобиотика во внутриклеточную среду, лежит в основе токсического действия ряда химических агентов, выделенных в самостоятельную группу мембранотоксических веществ. Вмешиваясь в молекулярные механизмы функционирования биохимических систем (рецепторов, ферментов, биологических мембран), химические агенты изменяют нормальные процессы клеточного и тканевого гомеостаза, что приводит к функциональным нарушениям на соответствующих уровнях. Эти нарушения можно считать первичными сдвигами гомеостаза. В случае достижения критического сдвига первичных нарушений в патологический процесс вовлекаются сопряженные биологические системы, при этом нарушения равновесия в функционировании систем становятся более распространенными и значимыми (вторичные нарушения гомеостаза).

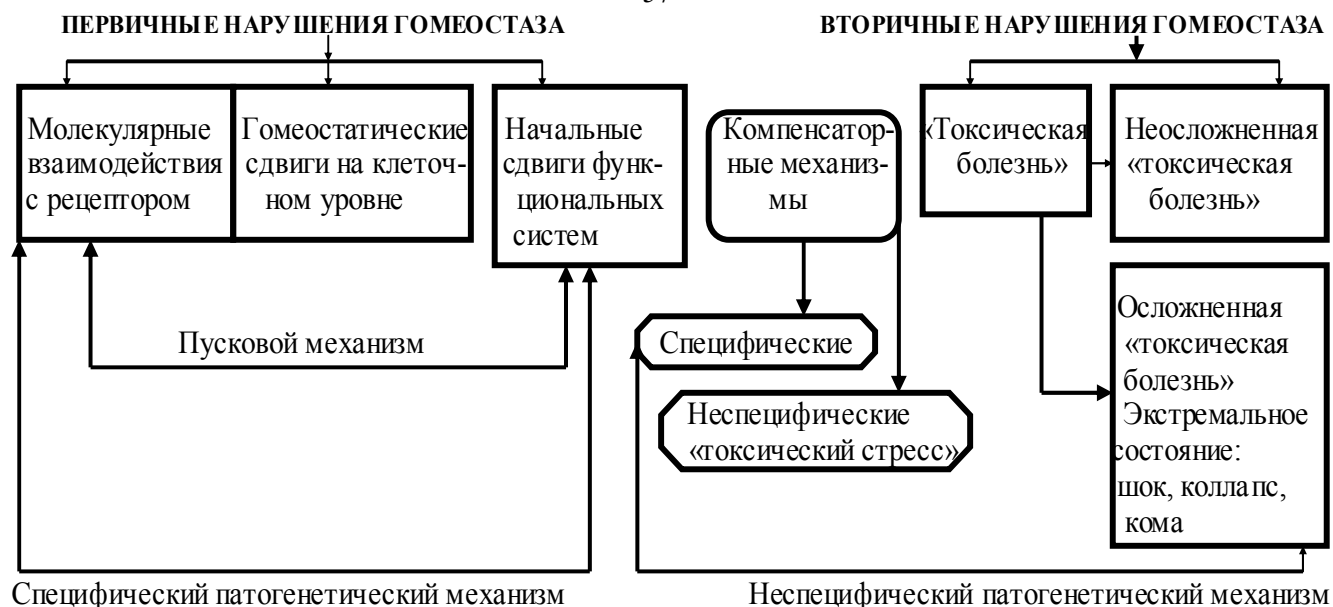


Рис. 2.15. Патогенез «острой токсической болезни»

Здесь уместно остановиться на роли стресса в химической патологии. В этом случае правомерно говорить о токсическом стрессе, поскольку при отравлениях он имеет определенные особенности. Главная из них состоит в том, что стресс-реакция, особенно в начале интоксикации, зачастую маскируется типичными для данного яда симптомами отравления и лишь в дальнейшем проявляются общие биохимические и функциональные сдвиги, характерные для соответствующей стадии стресса. Несмотря на то, что стресс имеет универсальное значение, в токсикологии он не подвергался специальному изучению. Здесь имеется в виду дифференцирование системных эффектов, приписываемых непосредственному влиянию яда, и опосредованных ответов, связанных с вызываемыми стрессом сдвигами.

Важной особенностью нарушений гомеостаза при воздействии химических веществ является непосредственное повреждающее влияние на различные механизмы регулирования гомеостаза, начиная от низших уровней до гипоталамических и кортикальных. В этом случае нарушение процессов регуляции становится ведущим патогенетическим механизмом химической патологии (рис.2.16).

УРОВНИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ

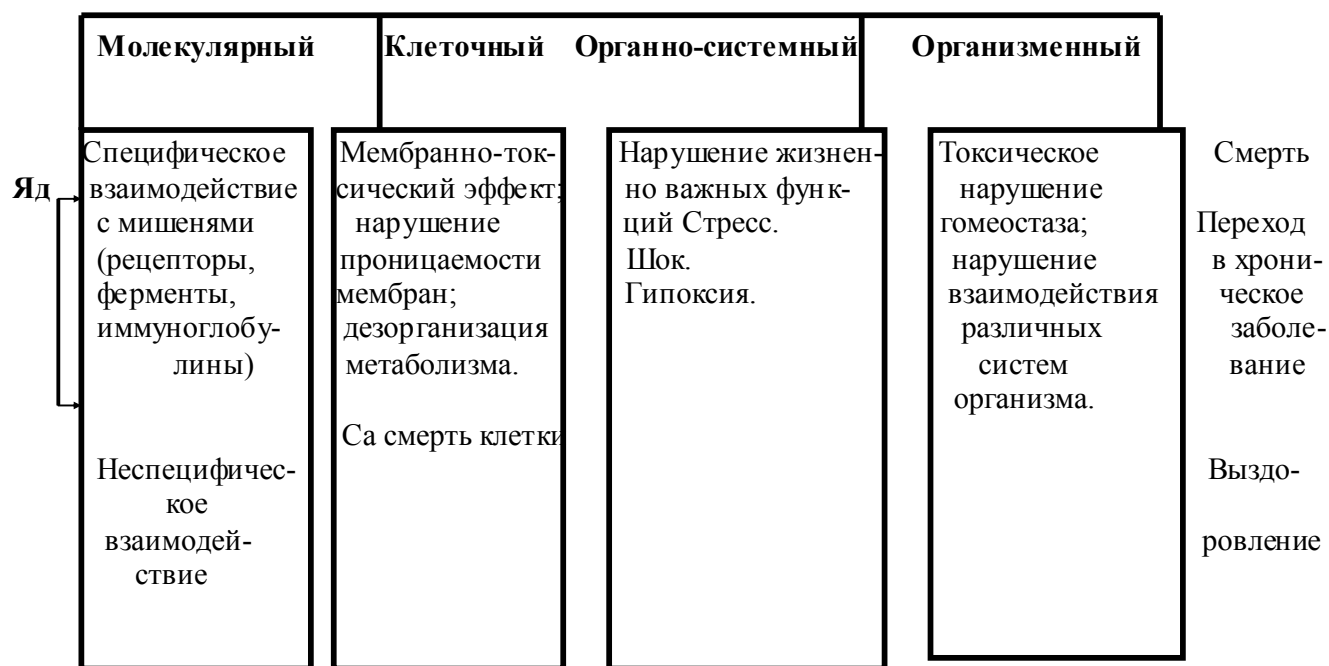


Рис.2.16. Развитие патологического процесса при острой интоксикации

Характер токсического нарушения гомеостаза в значительной мере определяется тем, какие гомеостатические механизмы оказались вовлеченными в патологический процесс в результате прямого или опосредованного действия. Это значит, что действие яда может быть охарактеризовано не только по принципу органотропности, системности, но и в плане превалирующих нарушений гомеостаза, причем в ряде случаев степень нарушения последнего может иметь прогностическое значение. Например, нарушения сердечной деятельности при ряде острых интоксикаций коррелируют с изменениями газового и калиевого гомеостаза. В качестве примера вторичных нарушений гомеостаза можно привести нарушения постоянства внутренней среды при токсических экстремальных воздействиях, не связанных с первичным токсическим повреждением почек. В этих случаях нарушение почечной экскреции электролитов наступает вследствие общих гемодинамических сдвигов (уменьшение объема циркулирующей крови и объема межтканевой жидкости) и соответственно — изменения перфузионного давления в почечной артерии.

Наиболее серьезные сдвиги гомеостаза наступают при остром воздействии летальных и сублетальных доз яда (экстремальные условия). Меньшие дозы, соответственно, вызывают не столь значительные отклонения, вплоть до полностью компенсируемых изменений. Иными словами, чем сильнее и внезапней удар по гомеостазу, тем меньше возможностей для противостояния ему гомеостатических систем организма. При постепенном развитии явлений интоксикации, когда интенсивность токсического воздействия не превышает критического уровня, гомеостатические системы успевают включиться в процесс детоксикации, что обеспечивает восстановление нарушенного баланса до уровня, совместимого с жизнью. Своевременное лечение, обрывая острый

период, дает возможность выиграть время для включения адаптивных механизмов.

Одним из важных аспектов рассматриваемого вопроса является установление границ между физиологической адаптацией и компенсацией патологического процесса, вызванного химическими агентами различной природы.

Метаболическая адаптация является главным механизмом детоксикации. Для неметаболизируемых в организме ядов (хлорид метилена) признаком повреждения системы адаптации является уменьшение константы его выведения из организма при повышении концентрации яда. Для метаболизируемых соединений (этиленмин) критерию нарушения детоксикационных механизмов гомеостаза может отвечать действие вещества в тех концентрациях, при которых интенсивность метаболизма начинает уменьшаться.

Все многообразие клеточных механизмов адаптации, в конечном итоге, направлено на динамическую аутостабилизацию. Так, при возрастании функциональной активности клеток вследствие умеренно интенсивного токсического влияния в митохондриях возникает дефицит АТФ и накопление АДФ и фосфата, которые, в свою очередь, ускоряют процесс биосинтеза АТФ в дыхательной цепи. Важным биохимическим механизмом адаптации является повышение устойчивости белков цитоплазмы в ответ на химическое воздействие за счет изменения конформации цепей белка, образования ферментно-субстратного комплекса или за счет синтеза нового белка.

2.4.2. Токсические нарушения физико-химического гомеостаза

Понятие «физико-химический гомеостаз» вошло в специальную литературу сравнительно недавно. Оно включает следующие виды гомеостаза: **газовый, кислотно-основной, осмотический и калиевый**. Необходимо сразу оговориться, что применительно к токсикологии наиболее изученными являются нарушения газового и в меньшей степени — кислотно-основного гомеостаза. Что касается калиевого и особенно осмотического гомеостаза, то сведения об их нарушении очень скудны. Однако хорошо известно, что нарушение любого вида гомеостаза может играть важную роль в патогенезе отравлений.

2.4.2.1. Нарушения газового гомеостаза.

Нарушения газового гомеостаза чаще всего могут происходить в результате нарушения внешнего дыхания. Современная классификация подразделяет нарушения внешнего дыхания в острой химической патологии на три клинические формы: **неврогенную, аспирационно-обтурационную и легочную**. Некоторые авторы для наиболее агрессивных газообразных веществ (хлор, сульфиды, пары концентрированных неорганических кислот и др.) выделяют особую клиническую форму легочной патологии —

«токсикопульмопатию» — и относят ее к токсико-пульмональному типу шоковых состояний.

Наибольший теоретический интерес для клинической патологии представляет неврогенная форма нарушения дыхания. Неврогенная форма нарушения дыхания целиком зависит от того, на какое звено регуляции дыхательного центра оказывает влияние токсическое вещество. Так, курареподобные вещества будут оказывать блокирующее влияние на дыхательные мышцы; мускарин и другие холинергические препараты — на афферентацию по вагусным волокнам; нейролептики — на бульбоспинальный тракт; морфин и другие опиаты — на дыхательный центр и т. д. Рассматривая точку приложения действия указанных веществ (а их количество может быть значительно увеличено) на основные каналы регуляции дыхательного центра, не следует забывать о том, что каналы эти лишь модулируют ритмическую активность центра, а приоритет остается за газовым составом крови. В нормальных условиях углекислота и кислород являются, безусловно, доминирующими факторами в системе регуляции дыхания и определяют величину объема легочной вентиляции. Однако конкретная физиологическая организация системы регуляции дыхания по параметрам газового гомеостаза значительно сложнее и окончательно еще не установлена. Здесь уместно напомнить классические работы С. В. Аничкова и М. Л. Беленького, показавших, что, помимо системы, чувствительной к тканевой гипоксии, в каротидном клубочке имеется система, чувствительная к холинергическим веществам (никотиноподобного действия), которые могут быть использованы как стимуляторы дыхания в условиях тканевой гипоксии. Однако тот факт, что ацидоз сам по себе может выступать в качестве гипоксического фактора, должен учитываться при изучении патогенеза нарушений дыхания в химической патологии.

2.4.2.2. Нарушения осмотического гомеостаза

Осмотическое давление крови относится к числу наиболее жестко гомеостазированных параметров внутренней среды организма, поэтому его изменения в острой химической патологии встречаются относительно редко. Однако нужно иметь в виду и другое — малую изученность этого вопроса, что ограничивает наши возможности по его обсуждению в данном разделе. Пока что мы располагаем немногими примерами нарушения осмотического гомеостаза в острой химической патологии, но они свидетельствуют о существенном влиянии осмотических сдвигов на патогенез отравлений некоторыми токсическими агентами.

В поддержании осмотического (водно-солевого) гомеостаза принято выделять три звена: *поступление воды и солей в организм, перераспределение их между вне- и внутриклеточными секторами* и их *элиминация*. В интеграции всех звеньев осмотического гомеостаза главная роль принадлежит нейроэндокринной регуляции, которая, как мы уже отмечали, является химически уязвимым звеном в осуществлении регуляторных механизмов. Одно

из основных звеньев водно-солевого обмена составляют поступления воды и натрия в организм. Для экспериментальной токсикологии, наряду с изучением роли ренин-ангиотензиновой системы и осморецепторов, определенный интерес представляет изучение влияния поведенческих реакций в поддержании осмотического гомеостаза. Так, в опытах на собаках, подвергшихся перегреванию, было установлено, что животные инстинктивно выбирают для питья из предложенных солевых растворов тот, которого не хватает в организме. Торможение калий-натриевого насоса строфантином, приводящее к увеличению содержания натрия в клетке и снижению его внеклеточной концентрации, резко снижало потребление натрия и повышало калиевый «аппетит». В то же время альдостерон усиливал выведение натрия из клеток и поступление в них калия.

Сдвиги натриевого равновесия при отдельных видах химической патологии могут иметь и значительно более серьезное значение. Особенно это касается острой почечной недостаточности, при которой нарушения водно-электролитного обмена выступают в качестве самостоятельного синдрома. Происходит массивный выход ионов калия из клетки в кровь (гиперкалиемия) и обратное поступление ионов натрия в клетки (гипонатриемия). Наиболее высокая степень гиперкалиемии отмечается при явлениях гемолиза или миолиза. Когда процесс накопления воды превышает уровень электролитов, развивается явление гипергидратации, обычно сопровождающееся падением осмотического давления плазмы. Возникает отек легких («влажные легкие»), а иногда и мозга. Среди патогенетических механизмов гипергидратации, возникающей при почечной недостаточности, наряду с олигурией, следует также упомянуть повышение проницаемости капилляров и гипопроотеинемия. Последняя обычно связана с сопутствующим поражением печени.

2.4.2.3. Нарушения кислотно-основного гомеостаза.

Кислотно-основной гомеостаз является одним из наиболее важных и стабильных параметров внутренней среды организма, определяющих направленность и интенсивность окислительно-восстановительных реакций, процессы расщепления и синтеза белка, гликолиз и окисление углеводов, жиров, активность ферментов, чувствительность рецепторов, проницаемость мембран и т. д., не говоря уже о том, что изменение соотношения водородных и гидроксильных ионов может непосредственно сказываться на функции многих органов и систем.

Поддержание кислотно-основного гомеостаза обеспечивается в первую очередь физико-химическими регуляторными механизмами крови, включающими **три буферные системы: карбонатную, фосфатную и белковую** (в основном, гемоглобин). Определенную роль играют также буферные системы тканей (карбонатная и фосфатная), которые, кроме участия в регуляции pH крови, поддерживают постоянство внутриклеточного pH. Именно в тканях (печень, почки, мышцы) происходят обменные гомеостатические процессы, обеспечивающие на клеточном уровне детоксикацию эндогенных продуктов метаболизма и ксенобиотиков.

Физико-химические регуляторные механизмы, осуществляемые на различных уровнях, являются как бы первым звеном поддержания кислотно-основного гомеостаза. Роль второго звена исполняют физиологические регуляторные механизмы, осуществляемые главным образом в легких и в почках. Первые выводят избыток углекислого газа, вторые выполняют кислотовыделительную функцию, в которой в норме сбалансированы два процесса: ацидогенез (обеспечивает выделение преимущественно анионов карбонатного и фосфатного буферов, а также анионов слабых органических кислот) и аммонийогенез (обеспечивает выведение кислот и предохраняет от снижения рН мочи менее критического уровня).

Даже эти краткие сведения о физиологических механизмах кислотно-основного гомеостаза достаточны для того, чтобы представить возможности его нарушения под воздействием химических агентов. При этом нужно исходить из современной классификации нарушений кислотно-основного гомеостаза.

2.4.2.4. Калиевый гомеостаз

Для поддержания кислотно-основного гомеостаза важное значение имеет калиевый гомеостаз. Гипокалиемия сопровождается увеличением аммонийогенеза и соответственно повышением рН мочи; при этом увеличивается активность ферментов, участвующих в аммонийогенезе. Снижение уровня калия ниже 1,5 ммоль/л приводит к параличу дыхательных мышц, причем диафрагма оказывается более устойчивой к калиевому дефициту. Этот феномен должен учитываться при оценке нервно-мышечных эффектов токсических веществ. Расстройства функции сердечно-сосудистой системы при недостатке калия хорошо изучены, поэтому нет необходимости на них подробно останавливаться. Отметим лишь, что они могут проявляться и при токсических кардиопатиях. Согласно клиническим данным, для лечения аритмий, вызванных сердечными гликозидами, целесообразно использовать препараты, действие которых направлено на удержание внутриклеточного калия, в частности гипертонический раствор NaCl с инсулином. Вместе с тем нужно иметь в виду, что калий сам по себе в дозе 15 г (при приеме внутрь) оказывает кардиотоксическое действие.

Выводы из положений теории гомеостаза:

1. Химические агенты нарушают нормальный ход метаболизма.
2. Степень нарушения гомеостаза зависит от количества химического агента и природы действия яда.
3. При достижении критического уровня сдвигов гомеостаза в патологический процесс вовлекаются биологические системы.
4. Для многих химических агентов характерно повреждающее действие механизмов гомеостаза.
5. Коррекция нарушения гомеостаза возможна путем воздействия средствами антидотной, патогенетической и симптоматической терапии.

Очищение организма от ксенобиотиков включает различные виды детоксикации, которые суммарно определяют так называемый "тотальный клиренс". Он, как известно, состоит из трех частей: 1) **метаболическое превращение**; 2) **почечная экскрекция**; 3) **внепочечная экскрекция**.

Основными путями выведения ядов и их метаболитов являются почки, печень, легкие, кишечник и кожа. Некоторые вещества или метаболиты могут выделяться не одним, а несколькими путями.

Почки являются одним из основных органов, через которые выделяются из организма яды и продукты их метаболизма. Почки - парный орган. Масса одной почки – около 120 г. Они расположены симметрично по обе стороны позвоночного столба и покрыты несколькими оболочками и жировой тканью. Место входа артерий, лимфатических сосудов и выхода мочеточника и вен называется *почечными воротами*. На поперечном разрезе почка состоит из *коркового* и *мозгового* вещества. Мозговое вещество образует *почечные пирамидки*, которые своим основанием примыкают к корковому веществу, а верхушкой обращены к *почечной чашечке*. Малые почечные чашечки переходят в *почечную лоханку* и далее в мочеточник. Кровоснабжение почки осуществляется из почечной артерии, которая делится на большое количество мелких сосудов и, в конечном итоге, на приносящие *клубочковые артериолы*. Последние в нефроне разветвляются на *капилляры клубочка*. Далее они собираются в *выносящую артериолу*. В свою очередь она разветвляется, оплетая извитые канальцы первого и второго порядка, и собирается в венулу. Почечные венулы собираются в более крупные вены и образуют почечную вену. Она впадает в нижнюю полую вену. Около 80% нефронов находятся в толще коркового вещества, а небольшая часть - в толще мозгового слоя коры.

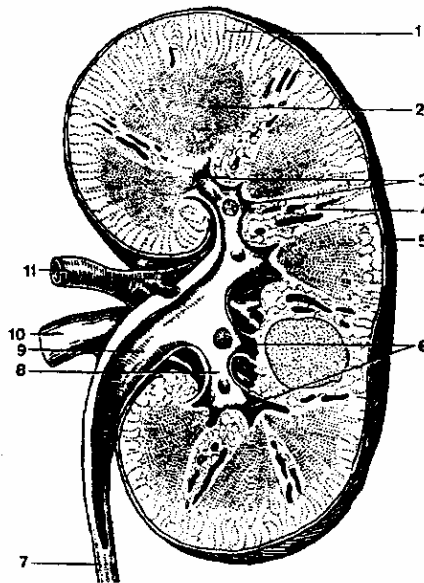


Рис. 2.17. Строение правой почки (фронтальный разрез).

1 - корковое вещество; 2 - мозговое вещество; 3 - почечные сосочки; 4 - почечные столбы; 5 - фиброзная капсула; 6 - малые почечные чашки; 7 -

мочеточник; 8 - большая почечная чашка; 9 - почечная лоханка; 10- почечная вена;
11 - почечная артерия.

Выделение токсических веществ через почки происходит по двум механизмам: 1) пассивной фильтрации 2) активного транспорта. В результате пассивной фильтрации в почечных клубочках образуется ультрафильтрат, который содержит многие токсические вещества. Весь нефрон можно рассмотреть как длинную полупроницаемую трубку, через стенки которой происходит диффузионный обмен между протекающей кровью и формирующейся мочой.

Одновременно с конвективным потоком вдоль нефрона яды диффундируют, подчиняясь закону Фика, через стенку нефрона обратно в кровь по градиенту концентраций. Количество вещества, которое покинет организм с мочой, зависит от интенсивности обратной реабсорбции. Если проницаемость стенки нефрона для данного вещества высокая, то на выходе концентрации в моче и в крови выравниваются. Это означает, что скорость выведения будет прямопропорциональна скорости мочеобразования, а клиренс будет равен произведению концентрации свободной формы яда в плазме на скорость диуреза:

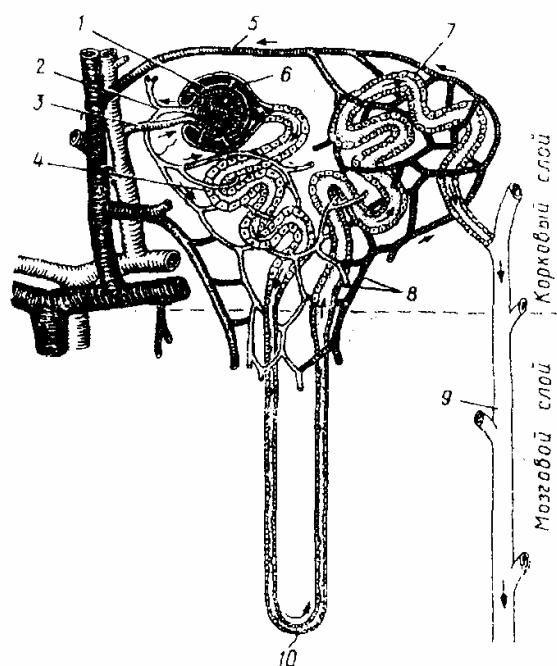


Рис. 2.18. Схема нефрона и его кровоснабжения

1- почечный клубочек; 2- выносящая артериола; 3 - приносящая артериола;
4 - извитой каналец первого порядка; 5 - венула; 6 - капсула клубочка; 7 -
извитой каналец второго порядка; 8 - сеть капилляров; 9 - собирательная
трубка;
10 - петля Генле

$$l = k \cdot V_M, (20)$$

Если стенка почечного канальца полностью непроницаема для яда, то клиренс максимален, не зависит от скорости диуреза и равен произведению объема фильтрации на концентрацию яда в плазме:

$$I = k \cdot V \phi \quad (21)$$

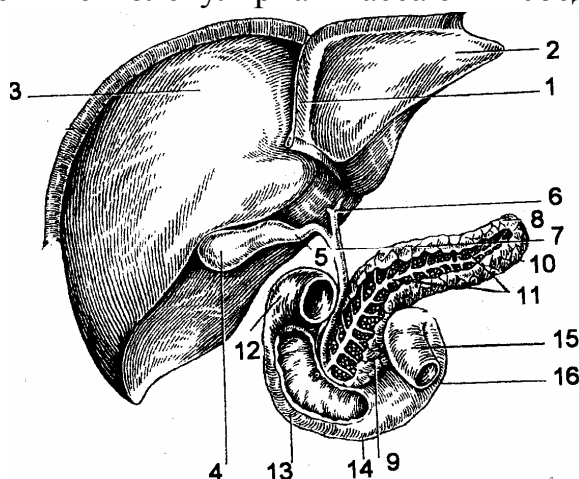
Реальный клиренс ближе к минимальным значениям, чем к максимальным. Проницаемость стенки почечного канальца для водорастворимых электролитов определяется механизмами "неионной диффузии", то есть, пропорциональна концентрации недиссоциирующей формы и степени растворимости вещества в липидах. Определяющим фактором почечного клиренса является концентрационный индекс:

$$k = C_{\text{в моче}} / C_{\text{в плазме}} \quad (22)$$

Значение $k < 1$ свидетельствует о преимущественной диффузии веществ из плазмы в мочу, а при $k > 1$, - наоборот. Например, $k = 1$ у парафинов, $k = 0,1 \dots 1,0$ у хлоруглеводородов, $k = 1 \dots 1,3$ у кетонов, $k = 1,3$ у этилового спирта.

Направление пассивной канальцевой диффузии ионизированных органических электролитов

Через почки с мочой выделяются из организма хорошо растворимые в воде соединения. Чем меньше молекулярная масса этих соединений, тем легче



они выделяются с мочой. Вещества, способные диссоциировать на ионы, лучше выделяются с мочой, чем неионизируемые соединения. От pH мочи зависит диссоциация веществ на ионы. Сильные электролиты, хорошо диссоциирующие на ионы, выводятся с мочой независимо от pH мочи. Липофильные вещества почти не выделяются из организма почками. Скорость выделения отдельных ядов с мочой уменьшается вследствие связывания их белками плазмы.

Рис. 2.19. Печень, двенадцатиперстная кишка и поджелудочная железа, (открыт выводной проток поджелудочной железы).

1 - серповидная связка печени; 2 - левая доля печени; 3 - правая доля печени; 4 - желчный пузырь; 5 - пузырный проток; 6 - общий печеночный проток; 7 - общий желчный проток; 8 - поджелудочная железа; 9 - головка поджелудочной железы; 10 - хвост поджелудочной железы; 11 - проток поджелудочной железы; 12 - верхняя часть двенадцатиперстной кишки; 13 - нисходящая часть двенадцатиперстной кишки; 14 - горизонтальная часть двенадцатиперстной кишки; 15 - тощая кишка; 16 - восходящая часть двенадцатиперстной кишки.

Печень играет важную роль в выведении многих ядов из организма. Она располагается в области правого подреберья. Верхняя поверхность печени прилежит к диафрагме. На нижней поверхности в нее входят воротная вена, печеночная артерия, отростки нервных клеток, а выходят общий печеночный проток и лимфатические сосуды. К печени прилегает *желчный пузырь* (см. рис. 2.19).

Печень - самая большая железа человеческого организма. У большинства позвоночных она разделена на несколько долей. Масса печени составляет 2...4% массы тела животного. Масса печени взрослого здорового человека около 1500 г.

В печени происходит метаболизм большого числа ядов, выделение которых с желчью зависит от размера молекул и молекулярной массы. С увеличением молекулярной массы ядов возрастает скорость выделения их с желчью. Эти вещества выделяются с желчью, главным образом в виде конъюгатов.

Некоторые конъюгаты подвергаются разложению гидролитическими ферментами желчи. Желчь, содержащая яды, поступает в кишки, из которых эти вещества могут всасываться в кровь. Поэтому с калом из организма выводятся лишь те вещества, которые выделяются с желчью в кишки и повторно не всасываются в кровь. С калом выделяются и вещества, не всасывающиеся в кровь после перорального (через рот) введения, а также те, которые выделились слизистой желудка и кишок в полость пищеварительной системы. Этим путем выделяются из организма некоторые тяжелые металлы и щелочноземельные металлы.

Токсические вещества и их метаболиты, образовавшиеся в печени и поступившие с желчью в кишки, а затем снова всосавшиеся в кровь, выделяются почками с мочой.

Легкие являются главным органом выведения из организма летучих жидкостей и газообразных веществ, имеющих большую упругость паров ($P_{\text{нас}}$) при температуре человеческого тела. Эти вещества легко проникают из крови в альвеолы через аэрогематический барьер и выделяются из организма с выдыхаемым воздухом. Таким путем выделяются из организма в неизменном виде: угарный газ, двуокись серы, этанол, этиловый эфир, ацетон, бензол, бензин, хлористый метил и др.

Кожа. Ряд ядов выводятся через кожу, главным образом через потовые железы. Таким путем выводятся из организма соединения мышьяка, некоторых тяжелых металлов, бромиды, иодиды, хинин, камфора, этанол, ацетон, фенол, хлорпроизводные углеводов и др. Количество выделяемых через кожу указанных веществ относительно небольшое. Поэтому при лечении отравлений интенсификация выведения этих ядов через кожу практического значения не имеет. Также не имеет практического значения при лечении отравлений выведение ядов с молоком кормящих матерей.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ:

1. Анатомические особенности органов дыхания, кожных покровов, желудочно-кишечного тракта, слизистых оболочек человека как «входных ворот» для ядов?
2. Транспортировка веществ через различные типы клеточных мембран?
3. Распределение ксенобиотиков в организме человека?
4. Превращения ядов в организме?
5. Гомеостаз и его нарушения при химической патологии?
6. Выведение ядов из организма?

ГЛАВА 3 НЕРВНЫЕ И ТИОЛОВЫЕ ЯДЫ

3.1. НЕРВНАЯ СИСТЕМА ЧЕЛОВЕКА И НЕРВНЫЙ ИМПУЛЬС

Нервная система предназначена для регулирования деятельности организма в критических ситуациях, когда неожиданно возникающие изменения во внешней среде угрожают жизнедеятельности организма или нарушают функциональную деятельность его отдельных органов и тканей, а также во всех других случаях, когда требуется немедленная ответная реакция организма: моторная (двигательная), регуляторная (эндокринная), психическая.

Координационным центром нервной регуляции являются головной и спинной мозг, составляющие ЦНС, высшим отделом которой является кора больших полушарий. В нервной системе, также как и в эндокринной, установлена строгая "подчиненность" - через периферическую нервную систему ЦНС связана со скелетными мышцами (соматическая нервная система) и внутренними органами (вегетативная нервная система).

В связи с тем, что гладкие мышцы внутренних органов могут работать как при возбуждении, так и при торможении, вегетативная нервная система имеет два отдела: парасимпатический (при передаче возбуждения) и симпатический (при передаче торможения), что можно представить общей схемой:

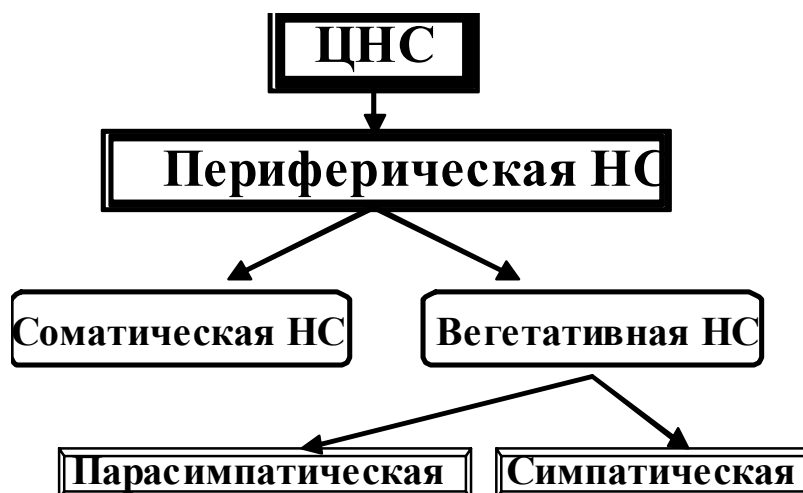


Рис.3.1. Схема строения нервной системы человека

Из приведенной схемы видна относительная автономия нервной системы от внутренней среды организма. Кроме того, ЦНС и другие отделы нервной

системы отделены от внутренней среды гемато-энцефалическим и гемато-невральными барьерами.

ЦНС и периферические ее отделы состоят из огромного числа (10^{11}) взаимосвязанных нервных клеток (нейронов) различных типов, пронизывающих все органы и ткани организма. При этом около $50 \cdot 10^9$ нейронов находится в головном мозге.

Нейроны

Отдельные нервные клетки, или *нейроны*, выполняют свои функции не как изолированные единицы, подобно клеткам печени или почек. Работа 50 миллиардов (или около того) нейронов нашего мозга состоит в том, что они получают сигналы от каких-то других нервных клеток и передают их третьим. Передающие и принимающие клетки объединены в нервные *цепи* или *сети*.

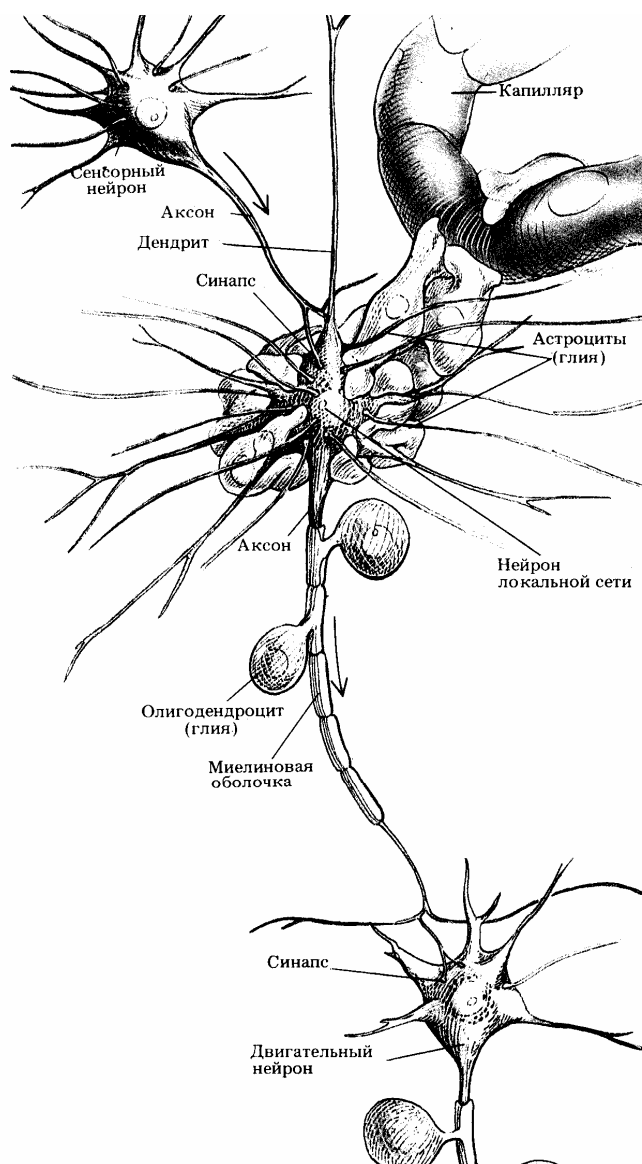


Рис. 3.2. Нервные цепи

Отдельный нейрон может посылать сигналы тысяче и даже большему числу других нейронов. Но чаще один такой нейрон соединяется всего лишь с

несколькими определенными нейронами. Точно так же какой-либо нейрон может получать входную информацию от других нейронов с помощью одной, нескольких или многих входных связей. Конечно, все зависит от того, какая именно клетка рассматривается и в какую сеть она оказалась включенной в процессе развития. Вероятно, в каждый момент времени активна лишь небольшая часть путей, оканчивающихся на данном нейроне.

Особенности нервных клеток

Нейроны обладают рядом признаков, общих для всех клеток тела. Независимо от своего местонахождения и функций любой нейрон, как и всякая другая клетка, имеет *плазматическую мембрану*, определяющую границы индивидуальной клетки. Когда нейрон взаимодействует с другими нейронами или улавливает изменения в локальной среде, он делает это с помощью плазматической мембраны и заключенных в ней молекулярных механизмов.

Все, что находится внутри плазматической мембраны (кроме ядра), называется *цитоплазмой*. Здесь содержатся цитоплазматические органеллы, необходимые для существования нейрона и выполнения им своей работы (см. рис. 3.3).

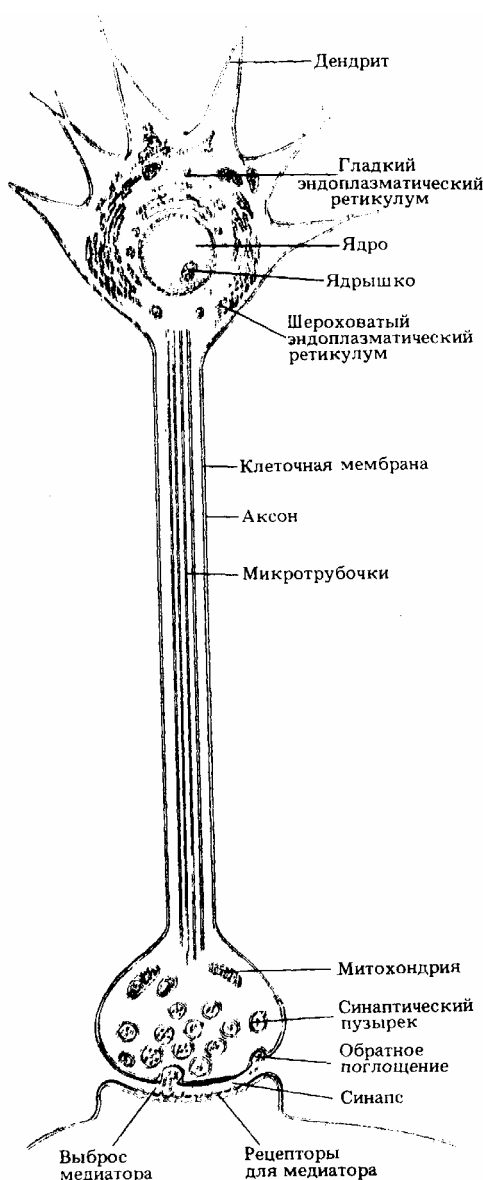


Рис.3.3. Схема строения нейрона

Нейрон имеет один длинный отросток - аксон и несколько коротких - дендритов. Тело нейрона и аксон защищены толстым слоем миелиновой оболочки, выполняющей роль изолятора с очень большим электрическим сопротивлением ($\approx 10^{10}$ Ом). Основные размеры нейронов составляют: диаметр тела нейрона - $1,6...2,0 \cdot 10^5 \text{ \AA}$; диаметр аксона - $100...1000 \text{ \AA}$; длина аксона $1,5 \cdot 10^{10} \text{ \AA}$; диаметр аксона с миелиновой оболочкой - $25 \cdot 10^4 \text{ \AA}$. Нейроны связаны друг с другом в последовательном порядке - аксон одного нейрона связан с дендритом другого. Дендриты выступают в роли "сборщиков" информации, а аксоны - "передатчиков" информации на дендриты других нейронов. Место "контакта" аксона одного нейрона с дендритом другого нейрона носит название **синапса** (синаптическая щель имеет размеры $200...500 \text{ \AA}$). В области синапса и осуществляется передача информации от одного нейрона к следующему нейрону или мышце.

Митохондрии обеспечивают клетку энергией, используя сахар и кислород для синтеза специальных высоко энергетических молекул, расходуемых клеткой по мере надобности. *Микротрубочки* тонкие опорные структуры помогают нейрону сохранять определенную форму. Сеть внутренних мембранных канальцев, с помощью которых клетка распределяет продукты, необходимые для ее функционирования, называется *цитоплазматическим ретикуломом*.

Существует два вида эндоплазматического ретикулума. Мембраны «шероховатого», или гранулярного, ретикулума усеяны *рибосомами*, необходимыми клетке для синтеза секретируемых ею белковых веществ. Обилие элементов шероховатого ретикулума в цитоплазме нейронов характеризует их как клетки с весьма интенсивной секреторной деятельностью. Белки, предназначенные только для внутриклеточного использования, синтезируются на многочисленных рибосомах, не прикрепленных к мембранам ретикулума, а находящихся в цитоплазме в свободном состоянии. Другой вид эндоплазматического ретикулума называют «гладким». Органеллы, построенные из мембран гладкого ретикулума, упаковывают продукты, предназначенные для секреции, в «мешочки» из таких мембран для последующего переноса их к поверхности клетки, где они выводятся наружу. Гладкий эндоплазматический ретикулум называют также *аппаратом Гольджи*, по имени итальянца Эмилио Гольджи, который впервые разработал метод окраски этой внутренней структуры, сделавший возможным ее микроскопическое изучение. В центре цитоплазмы находится клеточное *ядро*. Здесь у нейронов, как и у всех клеток с ядрами, содержится генетическая информация, закодированная в химической структуре генов. В соответствии с этой информацией полностью сформированная клетка синтезирует специфические вещества, которые определяют форму, химизм и функции этой клетки. В отличие от большинства других клеток тела зрелые нейроны не могут делиться, и генетически обусловленные продукты любого нейрона должны обеспечивать сохранение и изменение его функций на протяжении всей его жизни.

Нейроны сильно различаются по своей форме, по связям, которые они образуют, и способам функционирования. Наиболее очевидное отличие

нейронов от других клеток заключается в разнообразии их размеров и формы. Большинство клеток тела имеет шарообразную, кубическую или пластинчатую форму. Для нейронов же характерны неправильные очертания: у них имеются отростки, часто многочисленные и разветвленные. Эти отростки - живые «провода», с помощью которых образуются нейронные цепи. Нервная клетка имеет один главный отросток, называемый *аксоном*, по которому она передает информацию следующей клетке в нейронной цепи. Если нейрон образует выходные связи с большим числом других клеток, его аксон многократно ветвится, чтобы сигналы могли дойти до каждой из них.

Другие отростки нейрона называются *дендритами*. Этот термин, происходящий от греческого слова *dendron* «дерево», означает, что они имеют древовидную форму. На дендритах и на поверхности центральной части нейрона, окружающей ядро (и называемой *перикарионом*, или *телом* клетки), находятся входные синапсы, образуемые аксонами других нейронов. Благодаря этому каждый нейрон оказывается звеном той или иной нейронной сети. Дендриты и аксоны сохраняют свою форму благодаря микротрубочкам, которые, по-видимому, играют также роль в передвижении синтезированных продуктов из центральной цитоплазмы к очень далеким от нее концам ветвящихся аксонов и дендритов.

В разных участках цитоплазмы нейрона содержатся различные наборы специальных молекулярных продуктов и органелл. Шероховатый эндоплазматический ретикулум и свободные рибосомы обнаружены только в цитоплазме тела клетки и в дендритах. В аксонах эти органеллы отсутствуют, и поэтому синтез белка здесь невозможен. Окончания аксонов содержат органеллы, называемые *синаптическими пузырьками*, в которых находятся молекулы *медиатора*, выделяемого нейроном. Полагают, что каждый синаптический пузырек несет в себе тысячи молекул вещества, которое используется нейроном для передачи сигналов другим нейронам (см. рис. 3.3).

Различные названия нейронов

Нейроны в зависимости от контекста могут называться по-разному. Иногда это может сбивать с толку, но на самом деле это очень похоже на то, как мы называем себя или наших знакомых. Смотря по обстоятельствам, мы говорим об одной и той же девушке как о студентке, дочери, сестре, рыжеволосой красавице, пловчихе, любимой или члене семейства Петровых. Нейроны тоже получают столько ярлыков, сколько различных ролей они выполняют. Разные ученые использовали, вероятно, все достойные внимания свойства нейронов в качестве основы для их классификации.

Каждая уникальная структурная особенность того или иного нейрона отражает степень его специализации для выполнения определенных задач. Можно называть нейроны в соответствии с этими задачами, или функциями. Это один способ. Например, нервные клетки, объединенные в цепи, которые помогают нам воспринимать внешний мир или контролировать события, происходящие внутри нашего тела, именуются *сенсорными* (чувствительными) нейронами. Нейроны, объединенные в сети, вызывающие мышечные сокращения и, следовательно, движение тела, называются *моторными* или

двигательными. Положение нейрона в сети - другой важный критерий наименования. Нейроны, ближе всего расположенные к месту действия (будь то ощущаемый стимул или активируемая мышца), - это первичные сенсорные или моторные нейроны, или нейроны первого порядка. Далее следуют вторичные нейроны (нейроны второго порядка), затем третичные (третьего порядка) и т. д.

Регуляция нейронной активности

Способность нервной системы и мышц генерировать электрические потенциалы известна давно - со времен работ Гальвани в конце XVIII столетия. Однако наши знания о том, как возникает это биологическое электричество при функционировании нервной системы, основаны на исследованиях 50...60 годов XX столетия.

Все живые клетки обладают свойством «электрической полярности». Это означает, что по отношению к какой-то отдаленной и явно нейтральной точке (электрики называют ее «землей») внутренняя часть клетки испытывает относительный недостаток положительно заряженных частиц и поэтому, как мы говорим, отрицательно заряжена относительно наружной стороны клетки. Что же это за частицы, находящиеся внутри и вне клеток нашего тела?

Жидкости нашего тела - плазма, в которой плавают клетки крови, внеклеточная жидкость, заполняющая пространство между клетками различных органов, спинномозговая жидкость, находящаяся в желудочках мозга, - все это особые разновидности соленой воды. (Некоторые ученые, мыслящие историческими категориями, усматривают в этом следы того периода эволюции, когда все живые создания существовали в первичном океане.) Встречающиеся в природе соли обычно составлены из нескольких химических элементов - натрия, калия, кальция и магния, несущих положительные заряды в жидкостях тела, и хлорида, фосфата и остатков некоторых более сложных кислот, образуемых клетками и несущих отрицательный заряд. Заряженные молекулы или атомы именуется *ионами*.

Во внеклеточных пространствах положительные и отрицательные ионы распределены свободно и в равных количествах, так что они нейтрализуют друг друга. Внутри клеток, однако, относительный дефицит положительно заряженных ионов обуславливает общий отрицательный заряд. Этот отрицательный заряд возникает потому, что плазматическая мембрана проницаема не для всех солей в равной мере. Некоторые ионы, например K^+ , обычно проникают сквозь мембрану легче, чем другие, такие, как ионы натрия (Na^+) или кальция (Ca^{2+}). Внеклеточные жидкости содержат довольно много натрия и мало калия. Внутри клеток жидкости относительно бедны натрием и богаты калием, но общее содержание положительных ионов внутри клетки не вполне уравнивает отрицательные заряды хлорида, фосфата и органических кислот цитоплазмы. Калий проходит через клеточную мембрану лучше других ионов и, по-видимому, весьма склонен выходить наружу, так как концентрация его внутри клеток намного выше, чем в окружающей их среде. Таким образом, распределение ионов и избирательность их перехода через

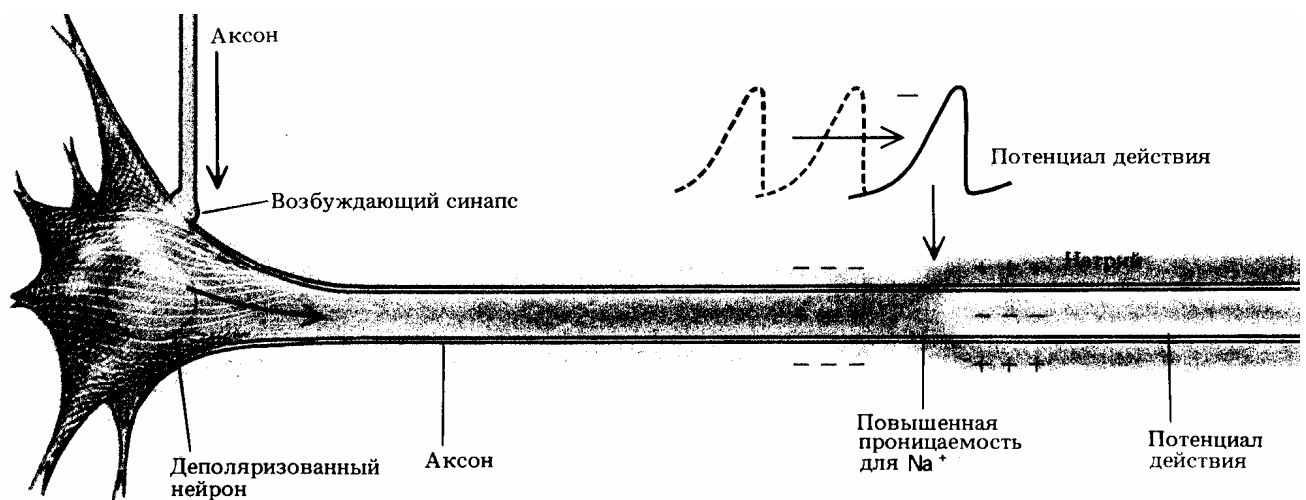
полупроницаемую мембрану приводят к созданию отрицательного заряда внутри клеток.

В то время как описанные факторы ведут к установлению трансмембранной ионной полярности, другие биологические процессы способствуют ее поддержанию. Один из таких факторов - очень эффективные ионные насосы, которые существуют в плазматической мембране и получают энергию от митохондрий. Такие насосы «откачивают» ионы натрия, поступающие в клетку с молекулами воды или сахара.

«Электрически возбудимые» клетки, подобные нейронам, обладают способностью регулировать свой внутренний отрицательный потенциал. При воздействии некоторых веществ в «возбуждающих» синапсах свойства плазматической мембраны постсинаптического нейрона изменяются. Внутренность клетки начинает терять свой отрицательный заряд, и натрий не встречает больше препятствий для перехода внутрь через мембрану. Действительно, после проникновения в клетку некоторого количества натрия переход натрия и других положительных ионов (кальция и калия) внутрь клетки, т.е. деполяризация, во время краткого периода возбуждения протекает столь успешно, что внутренность нейрона менее чем на 1/1000 секунды становится заряженной положительно. Этот переход от обычного отрицательного состояния содержимого клетки к кратковременному положительному называют *потенциалом действия или нервным импульсом*. Положительное состояние длится так недолго потому, что реакция возбуждения (повышенное поступление в клетку натрия) носит саморегулируемый характер. Присутствие повышенных количеств натрия и кальция в свою очередь ускоряет эвакуацию калия, по мере того как ослабевает действие возбуждающего импульса. Нейрон быстро восстанавливает электрохимическое равновесие и возвращается к состоянию с отрицательным потенциалом внутри до следующего сигнала.

Деполяризация, связанная с потенциалом действия, распространяется вдоль аксона как волна активности (рис.3.4). Движение ионов, возникающее около деполяризованного участка, способствует деполяризации следующего участка, и в результате каждая волна возбуждения быстро достигает всех синаптических окончаний аксона. Главное преимущество электрического проведения импульса по аксону состоит в том, что возбуждение быстро распространяется на большие расстояния без какого-либо ослабления сигнала.

Кстати, нейроны с короткими аксонами, по-видимому, не всегда генерируют нервные импульсы. Это обстоятельство, если оно будет твердо



установлено, может иметь далеко идущие последствия. Если клетки с короткими аксонами способны изменять уровень активности, не генерируя потенциалы действия, то исследователи, пытающиеся по электрическим разрядам оценить роль отдельных нейронов в определенных видах поведения, легко могут упустить из виду многие из важных функций «молчащих» клеток.

Рис. 3.4. Механизм деполяризации и формирования потенциала действия в нейроне

Синаптические медиаторы

С некоторыми оговорками синапсы можно сравнить с перекрестками на проводящих путях мозга. В синапсах сигналы передаются только в одном направлении - с концевой веточки посылающего их пресинаптического нейрона на ближайший участок постсинаптического нейрона. Однако быстрая электрическая передача, так хорошо действующая в аксоне, в синапсе не работает. Не вдаваясь в биологические причины этого, мы можем просто констатировать, что химическая связь в синапсах обеспечивает более тонкую регуляцию свойств мембраны постсинаптической клетки.

При общении друг с другом люди передают основное содержание своей речи словами. Чтобы сделать более тонкие акценты или подчеркнуть дополнительный смысл слов, они пользуются тембром голоса, мимикой, жестами. При коммуникации нервных клеток основные единицы информации передаются специфическими химическими посредниками - **синаптическими медиаторами** (определенный нейрон использует один и тот же медиатор во всех своих синапсах).

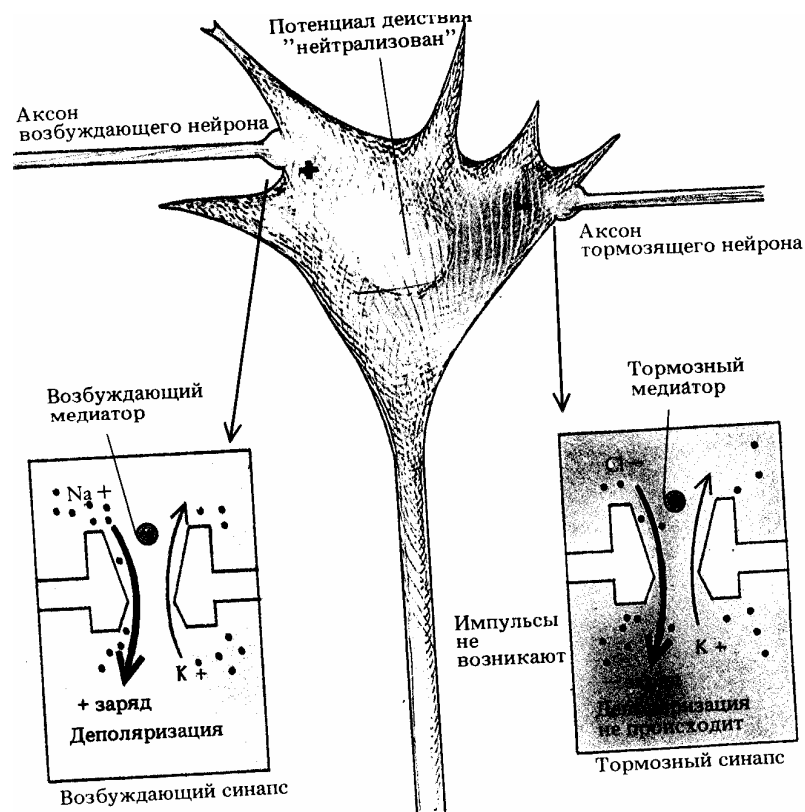


Рис.3.5. Возбуждающие и тормозные синапсы.

Вообще говоря, существуют два вида синапсов - *возбуждающие* и *тормозные*. В первом случае одна клетка приказывает другой переходить к активности, а во втором, наоборот, затрудняет активацию клетки, которой передается сигнал. Под действием постоянных тормозящих команд некоторые нервные клетки хранят молчание до тех пор, пока возбуждающие сигналы не заставят их активироваться. Например, нервные клетки спинного мозга, которые приказывают вашим мышцам действовать, когда вы ходите или танцуете, обычно «молчат», пока не получают возбуждающих импульсов от клеток моторной коры. Под действием спонтанных возбуждающих команд другие нервные клетки переходят к активности, не дожидаясь осознанных сигналов; например, нейроны, управляющие движениями грудной клетки и диафрагмы при дыхании, подчиняются клеткам более высокого уровня, которые реагируют только на концентрацию O_2 и CO_2 в крови. Судя по тому, что сегодня известно науке, межнейронные взаимодействия, происходящие в мозгу, можно в основном объяснить, исходя из возбуждающих и тормозных синаптических воздействий. Однако существуют и более сложные модифицирующие воздействия, которые имеют большое значение, так как они усиливают или уменьшают интенсивность ответной реакции нейрона на входные сигналы от различных других нейронов.

В основе различных изменений, производимых медиаторами в клетках, на которые они воздействуют лежат ряд процессов. Эти изменения обусловлены ионными механизмами, связанными с электрической и химической регуляцией свойств мембраны. Возбудимость нейрона изменяется потому, что медиатор изменяет поток ионов, переходящих внутрь клетки или же из клетки наружу. Для того чтобы ионы могли проходить через мембрану, в ней должны быть отверстия. Это не просто дыры, а специальные крупные трубчатые белки, называемые «каналами». Некоторые из этих каналов специфичны для определенного иона - натрия, калия или кальция, например; другие не столь избирательны. Некоторые каналы могут открываться с помощью электрических команд (таких, как деполяризация мембраны при потенциале действия); другие открываются и закрываются под действием химических посредников.

Полагают, что каждый химический посредник оказывает на клетки воздействие с помощью химически обусловленных изменений в ионной проницаемости. Определенные ионы и молекулы, используемые тем или иным медиатором, становятся поэтому химическим эквивалентом передаваемого сигнала.

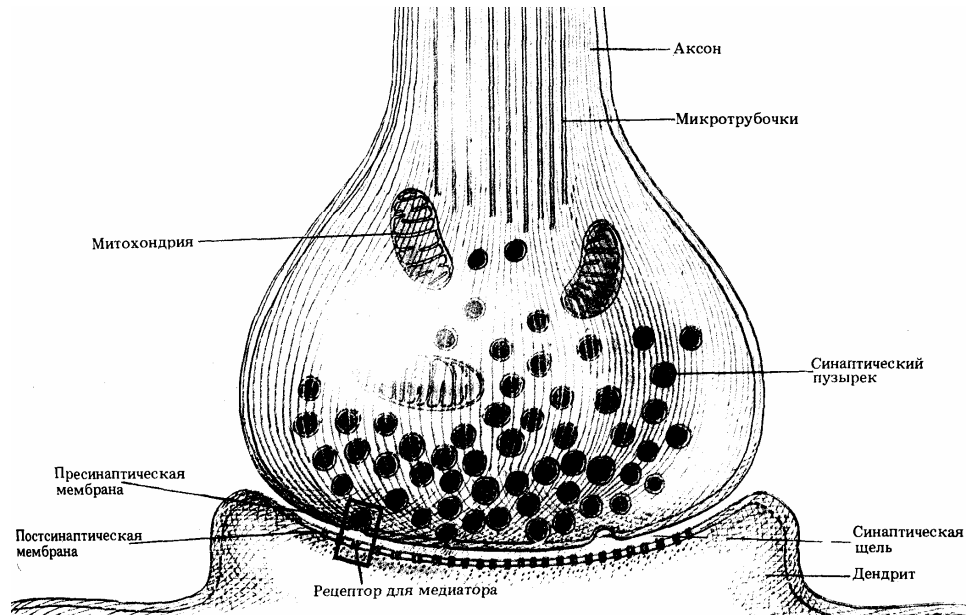


Рис.3.6. Схема передачи нервного импульса в синапсе

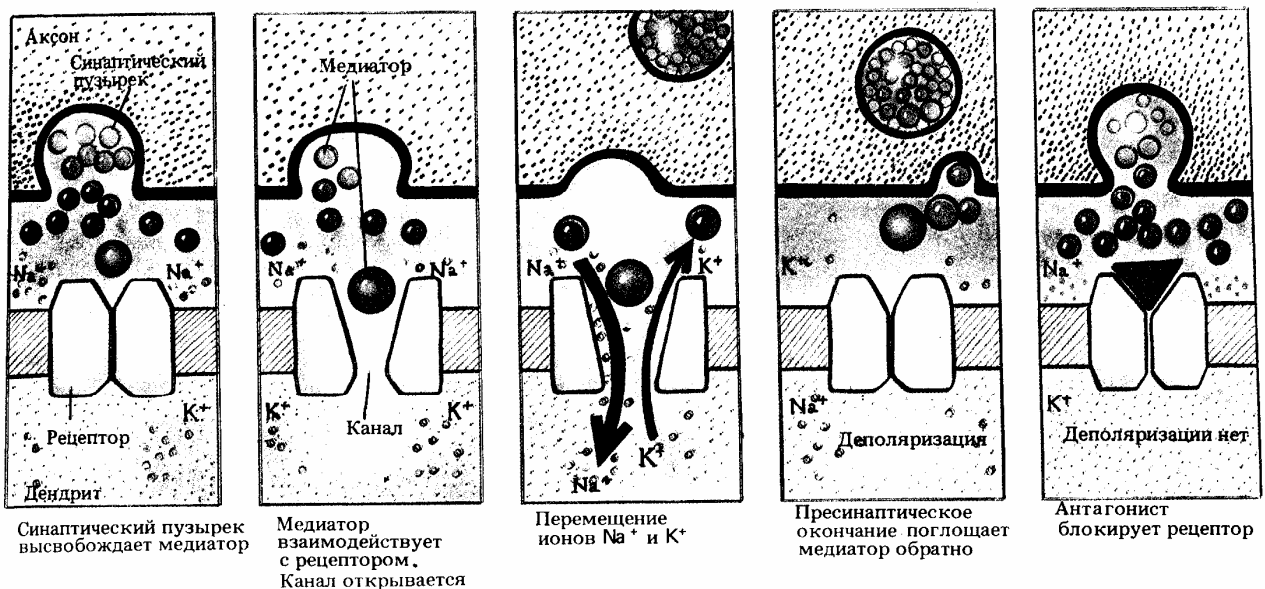
В нервной системе передача информации и сигналов осуществляется довольно большим набором химических посредников (медиаторов):

- в сенсорной системе: ацетилхолин, серотонин, гистамин;
- в центральной нервной системе: ацетилхолин, норадреналин, серотонин, диоксифенилаланин (ДОФА), диоксифенилэтиламин (допамин), адреналин, глицин, глутаминовая кислота, γ -аминомасляная кислота, (ГАМК), β -аминоэтансульфо кислота (таурин), пиперидин;
- в периферической нервной системе: ацетилхолин и норадреналин.

В зависимости от функционирующего медиатора синапсы называют – холинэргическими, адренэргическими ГАМК-эргическими и т.д.

Синтез медиаторов осуществляется внутри нейронов и их «запас» депонируется в везикулах (пузырьках), которые локализуются в расширяющихся окончаниях аксонов. Число везикул в одном аксоне достигает более тысячи, диаметр везикулы составляет 200...500Å. Каждая везикула содержит несколько тысяч молекул медиатора. Таким образом, в невозбужденном нейроне создается запас («депо») медиатора, состоящий из десятков миллионов молекул.

Очевидно, что любые нарушения в синтезе и метаболизме медиаторов незамедлительно сопровождаются нарушениями нервной регуляции,



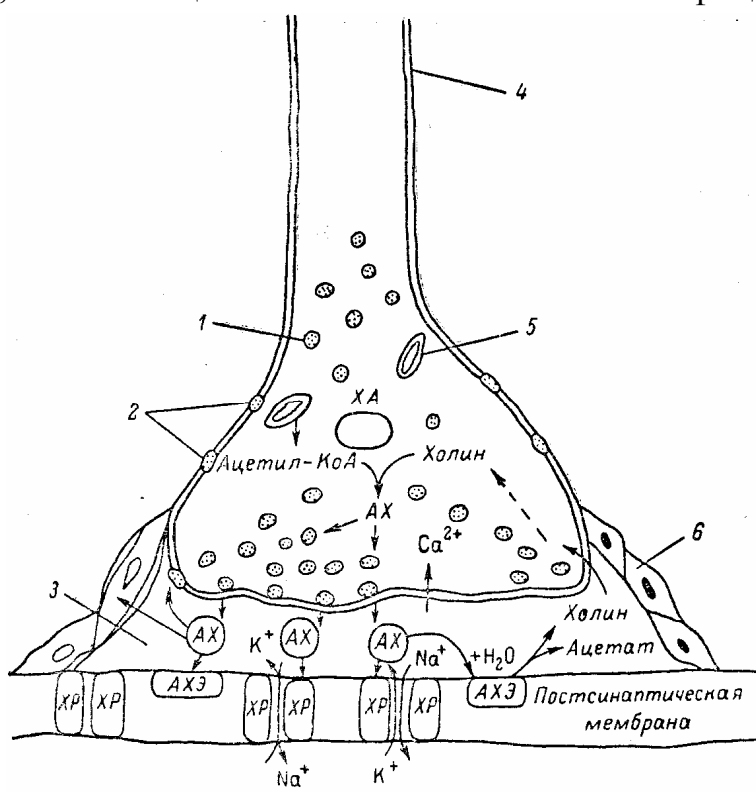
обеспечивающей функционирование большинства органов, тканей и организма в целом. Как правило, даже кратковременное ингибирование ферментов нервной системы приводит к быстрому поражению организма. Антиметаболиты, физиологическая активность которых непосредственно связана с нарушением нервной регуляции, получили название **нейротропных веществ**, а антиметаболиты, проявляющие избирательную физиологическую активность в тех или иных отделах ЦНС и вызывающие искажение восприятия внешнего мира, называются **психотропными веществами**.

Рис.3.7. Механизм деполяризации нейрона

Более подробно на примере холинэргического синапса нервная передача рассматривается ниже.

Различают два типа холинэстеразы: истинную, содержащуюся преимущественно в тканях нервной системы, в скелетной мускулатуре, а также в эритроцитах, и ложную, содержащуюся главным образом в плазме крови, печени и некоторых других органах. Собственно ацетилхолинэстеразой является истинная, или специфическая, холинэстераза, так как только она гидролизует названный медиатор. И именно она в дальнейшем будет обозначаться термином «холинэстераза». Поскольку фермент и медиатор являются необходимыми химическими компонентами передачи нервных импульсов в синапсах — контактах между двумя нейронами или окончаниями нейрона и рецепторной клеткой, следует более подробно остановиться на их биохимической роли.

Ацетилхолин синтезируется из спирта холина и ацетилкоэнзима А под влиянием фермента холинацетилазы в митохондриях нервных клеток и накапливается в окончаниях их отростков в виде пузырьков диаметром около 50 нм. Предполагается, что каждый такой пузырек содержит несколько тысяч молекул ацетилхолина. При этом в настоящее время принято различать ацетилхолин, готовый к секреции и расположенный в непосредственной близости от активной зоны, и ацетилхолин вне активной зоны, находящийся в состоянии равновесия с первым и не готовый к выделению в синаптическую щель. Кроме того, имеется еще так называемый стабильный фонд ацетилхолина



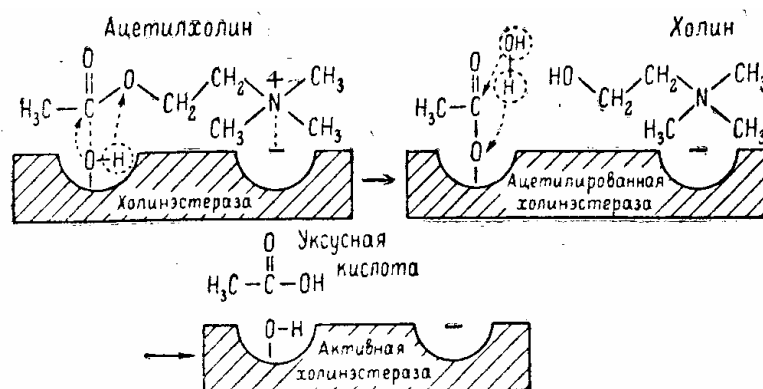
(до 15%), не освобождающегося даже в условиях блокады его синтеза. (Ацетилкоэнзим А — соединение уксусной кислоты с нуклеотидом, включающим несколько аминокислот и активную SH-группу. Отщепляя ацетат, идущий на построение молекулы ацетилхолина, он превращается в коэнзим).

Рис. 3.7. Основные структурные элементы и схема функционирования холинергического синапса

1 — синаптические пузырьки; 2 — пресинаптические центры связывания ацетилхолина; 3 — синаптическая щель; 4 — миелиновая оболочка; 5 — митохондрии; 6 — шванновские клетки; ХР — холинорецептор; АХ — ацетилхолин; АХЭ — ацетилхолинэстераза; ХА — холинацетилаза.

Под воздействием нервного возбуждения и ионов Ca^{2+} молекулы ацетилхолина переходят в синаптическую щель — пространство шириной 20...50 нм, отделяющее окончание нервного волокна (пресинаптическую мембрану) от иннервируемой клетки. На поверхности последней расположена постсинаптическая мембрана с холинорецепторами — специфическими белковыми структурами, способными взаимодействовать с ацетилхолином. Воздействие медиатора на холинорецептор приводит к деполяризации (снижению заряда), временному изменению проницаемости постсинаптической мембраны для положительно заряженных ионов Na^+ и проникновению их внутрь клетки, что в свою очередь выравнивает потенциал напряжения на ее поверхности (оболочке). Согласно установившейся точке зрения, возникновение разности потенциалов между наружной и внутренней сторонами поверхностного слоя клетки обусловлено неравномерным распределением ионов Na^+ и K^+ по обе стороны клеточной мембраны. При этом компенсирующий поток ионов K^+ , направленный в обратную сторону при воздействии медиатора на постсинаптическую мембрану, несколько запаздывает, что приводит на короткое время к обеднению внешней поверхности клетки положительными ионами.)

Это дает начало новому импульсу в нейроне следующей ступени или вызывает деятельность клеток (того или иного органа: мышцы, слезы и др. (рис.5.5) фармакологические исследования выявили существенную разницу в свойствах холинорецепторов различных синапсов. Рецепторы одной группы, проявляющие избирательную чувствительность к мускарину (яду гриба мухомора), названы мускариночувствительными, или М-холинорецепторами; они представлены главным образом в гладких мышцах глаз, бронхов, желудочно-кишечного тракта, в клетках потовых и пищеварительных желез в сердечной мышце.



Холинорецепторы второй группы возбуждаются малыми дозами никотина и поэтому названы никотиночувствительными, или Н-холинорецепторами. К ним относятся рецепторы вегетативных ганглиев, скелетных мышц, мозгового слоя надпочечниковых желез, центральной нервной системы. Молекулы ацетилхолина, выполнившие свою медиаторную функцию, должны быть немедленно инактивированы, в противном случае будет нарушена дискретность в проведении нервного импульса и проявится избыточная функция холинорецептора. Именно это осуществляет холинэстераза, мгновенно гидролизующая ацетилхолин. Каталитическая активность холинэстеразы превышает; почти все известные ферменты: по разным данным, время расщепления одной молекулы ацетилхолина составляет около одной миллисекунды, что соизмеримо со скоростью передачи нервного импульса. Осуществление столь мощного каталитического эффекта обеспечивается наличием в молекуле холинэстеразы определенных участков (активных центров), обладающих исключительно хорошо выраженной реакционной способностью по отношению к ацетилхолину. Будучи простым белком (протеином), состоящим только из одних аминокислот, молекула холинэстеразы, как теперь выяснено, исходя из ее молекулярной массы, содержит от 30 до 50 таких активных центров. Как видно из рис. 3.8, участок поверхности холинэстеразы, непосредственно контактирующий с каждой молекулой медиатора, включает 2 центра, расположенных на расстоянии 0,4...0,5 нм: анионный, несущий отрицательный заряд, и эстеразный. Каждый из этих центров образован определенными группами атомов аминокислот, составляющих структуру фермента (гидроксилом, карбоксилом и др.). Ацетилхолин благодаря положительно заряженному атому азота (так называемой катионной головки) ориентируется за счет электростатических сил на поверхности холинэстеразы. При этом расстоянии между атомом азота и кислотной группой медиатора соответствует расстоянию между активными центрами фермента. Анионный центр притягивает к себе катионную головку ацетилхолина и тем самым способствует сближению его эфирной группировки с эстеразным центром фермента. Затем рвется эфирная связь, ацетилхолин разделяется на 2 части: холиновую и уксусную, остаток уксусной кислоты присоединяется к эстеразному центру фермента и образуется так называемая ацетилированная холинэстераза. Этот крайне непрочный комплекс мгновенно подвергается спонтанному гидролизу, что освобождает фермент от остатка медиатора и приводит к образованию уксусной кислоты. С данного момента холинэстераза снова способна выполнять каталитическую функцию, а холин и уксусная кислота становятся исходными продуктами синтеза новых молекул ацетилхолина.

3.2. ЯДЫ, НАРУШАЮЩИЕ ПЕРЕДАЧУ НЕРВНОГО ИМПУЛЬСА И ИХ ПРОТИВОЯДЯ

Все большее распространение получают в настоящее время химические соединения, избирательно воздействующие на функции нервной системы. Это связано, во-первых, с постоянно увеличивающимися возможностями контакта современного человека с большим числом нейротоксических веществ в промышленности и сельском хозяйстве (препараты группы гидразина, ФОС (фосфорорганические соединения), карбаматы и др.) и, во-вторых, с расширением диапазона применения средств предупреждения и лечения различных нервно-психических расстройств (транквилизаторы, антидепрессанты, наркотики, аналептики и др.). Достоверные научные данные дают основание объединить названные группы веществ одним общим фармакологическим свойством — способностью влиять на передачу нервного импульса. Наиболее демонстративно это иллюстрируется рассмотрением биохимических аспектов действия ФОС и соответствующих антидотов.

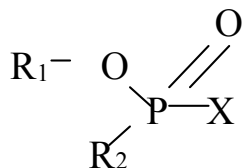
3.2.1. Фосфорорганические соединения

Синтезированные впервые в конце XIX века ФОС привлекли к себе особенно пристальное внимание химиков и токсикологов с середины 30-х годов, когда их свойства более тщательно были исследованы из-за неожиданно обнаруженной высокой токсичности. Именно тогда в одной из лабораторий германской фирмы «И. Г. Фарбениндустри» под руководством Шрадера были синтезированы фосфорорганические инсектициды, проявлявшие биологическую активность в очень малых дозах. В дальнейшем в связи с подготовкой фашистской Германии к химической войне эта лаборатория переключилась на работы по созданию высокотоксичных ФОС, предназначенных для военных целей. Там были синтезированы такие известные отравляющие вещества из этого класса, как табун, зарин, зоман.

Распространение ФОС обусловлено прежде всего повсеместным их использованием в качестве ядохимикатов. Достаточно назвать в связи с этим такие инсектициды, как хлорофос, фосфамид, карбофос, октаметил. Возрастает и число фосфорорганических медикаментозных средств, используемых в невропатологии, офтальмологии, хирургии (армин, фосфакол, фосарбид и др.). Множество ФОС применяется в химической промышленности, в частности, в качестве исходных и промежуточных продуктов органического синтеза.

В нашей стране большие заслуги в синтезе и разработке способов применения ФОС, имеющих народнохозяйственное значение, принадлежат казанской школе химиков-органиков, возглавляемой академиком Б. А. Арбузовым. Обширные исследования были проведены этими учеными в области превращения эфиров кислот трехвалентного фосфора в эфиры фосфоновых кислот. Советскими и зарубежными исследователями были раскрыты и многие другие химические свойства этих веществ. Однако, как справедливо отмечает Франке (ГДР), «развитие химии ФОС отнюдь не завершено. Среди этих соединений можно ожидать появления еще более токсичных веществ. Большие возможности комбинаций, заметное изменение свойств при небольших изменениях строения создают богатое поле деятельности для химиков, фармацевтов, врачей, биологов, физиологов и др.».

По своему химическому строению ФОС представляют собою эфиры кислот пятивалентного фосфора (фосфорной, тиофосфорной, фосфоновой и др.). Их общий вид хорошо иллюстрируется следующей



структурной формулой:

где P — атом фосфора,

R₁ и R₂, как правило, органические радикалы,

X — галоген (Cl, F), или CN-группа. Может быть производное бензола (например, нитрофенол) или циклический углеводород.

Будучи в основном малолетучими жидкостями, ФОС способны проникать во внутренние среды организма через неповрежденную кожу и слизистые оболочки вследствие высокой липидотропности. Источником отравлений могут быть зараженная пища и вода, а также воздух, содержащий пары и аэрозоли ФОС. Однако картина отравления мало зависит от путей поступления ФОС в организм и в основном сводится к нарушениям функции центральной нервной системы, а также мышечной, дыхательной, сердечно-сосудистой систем, желудочно-кишечного тракта и органа зрения. У тяжело отравленного быстро появляется беспокойство, чувство страха, возбуждение, судороги. Эти симптомы развиваются на фоне приступов удушья и кашля из-за спазма бронхов и обильного выделения секрета бронхиальных желез. Появляются боли в области сердца, расстраивается его ритм, подъем кровяного давления сменяется падением. Возникают боли в животе, спазмируется кишечник, наблюдается понос. Очень характерны изменения со стороны глаз: резко суживается зрачок, появляется слезотечение, нарушается функция зрения, особенно аккомодация, т. е. способность настраивать глаз на ближнее или дальнее видение. При попадании в организм смертельных доз ФОС и несвоевременном или нерациональном лечении быстро развивается обморочное состояние, наступает паралич дыхательного центра, что и является чаще всего непосредственной причиной гибели отравленных.

3.2.2. Механизм действия фосфорорганических соединений

Согласно существующим представлениям, в основе механизма действия ФОС лежит избирательное торможение ими фермента холинэстеразы, которая катализирует гидролиз ацетилхолина—химического передатчика (медиатора) нервного возбуждения.

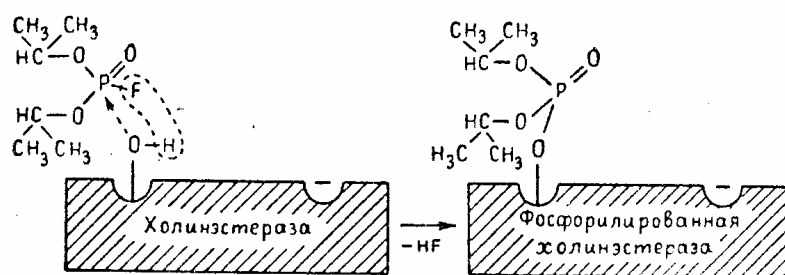


Рис.3.9. Механизм действия ФОС

(зарин, зоман)

Многие ФОС вследствие особого химического сродства к холинэстеразе ингибируют, т. е. блокируют, ее молекулы посредством взаимодействия с эстеразным центром. Как это видно из приводимой схемы, молекула фосфорорганического яда реагирует с гидроксильной группой фермента, причем анионный его центр участия в реакции не принимает (см. рис.3.9)

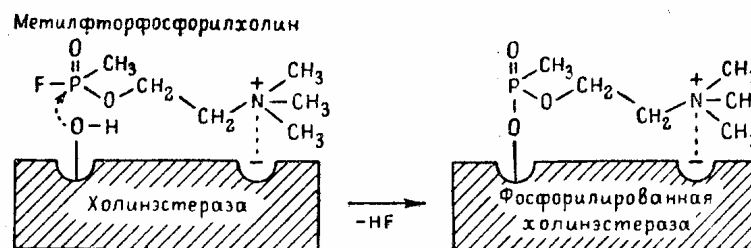


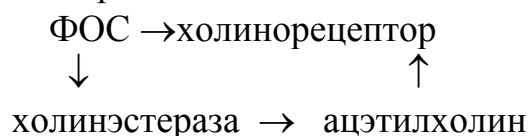
Рис.3.10. Механизм действия ФОС (Vx)

Однако в начале 50-х годов в Швеции в лаборатории Таммелина были синтезированы такие ФОС, которые реагируют и с анионным центром фермента. При этом химики исходили из предположения, что если яд будет сходен по структуре с естественным субстратом холинэстеразы (ацетилхолином), то он окажет на этот фермент более сильное ингибирующее действие. И действительно, такими мощными антихолинэстеразными веществами оказались соединения, которые содержат в своем составе остаток холина, как, например, метилфторфосфорилхолин. Совершенно естественно, что при его взаимодействии с холинэстеразой положительно заряженный атом азота будет реагировать с анионным центром фермента. Это обеспечивает дополнительный контакт яда с активной поверхностью холинэстеразы и делает связь между ними более прочной (см. рис.3.10).

Можно представить также одномоментное ингибирование одной молекулой метилфторфосфорилхолина двух молекул фермента: одну по анионному, вторую — по эстеразному центру. Как бы то ни было, яды Таммелина оказались в десятки раз более токсичными, чем даже такое сильнодействующее ФОС, как зарин. Образовавшаяся фосфорилированная холинэстераза в отличие от ацетилированной является соединением достаточно прочным не подвергается самопроизвольному гидролизу. Оказалось, что процесс ингибирования холинэстеразы является двухэтапным. Вначале, на первом этапе, происходят обратимое, т. е. непрочное, ее блокирование, и лишь на втором этапе наступает необратимое блокирование фермента. Оба эти этапа являются результатом сложной до конца еще не выясненной молекулярной перестройки в комплексе «ФОС — холинэстераза». Забегая несколько вперед, следует отметить значимость данного явления для практики применения некоторых антидотов, действие которых заключается в разрыве химической связи между ядом и ферментом. Таким образом, под влиянием антихолинэстеразных веществ тормозится разрушение молекул ацетилхолина и он продолжает оказывать непрерывное действие на холинорецепторы. Отсюда следует, что отравление ФОС есть не что иное, как генерализованное перевозбуждение холинорецепторов, вызванное интоксикацией эндогенным, т. е. имеющим внутреннее происхождение, ацетилхолином. Вот почему основные

симптомы отравления ФОС можно трактовать как проявление избыточной, нецелесообразной для организма деятельности ряда структур и органов, которая обеспечивается ацетилхолиновой медиацией (прежде всего это — функция нервных клеток, поперечнополосатых и гладких мышц, различных желез).

В настоящее время имеются доказательства непосредственного возбуждающего влияния некоторых ФОС на холинорецепторы. Тем самым не исключается, что ФОС оказывают токсический эффект, минуя холинэстеразный механизм:



В последние годы токсикологи все чаще обращают внимание на эту особенность механизма влияния ФОС на биоструктуры. В частности, такое их неантихолинэстеразное действие проявляется в прямом возбуждении Н-холинорецепторов, от чего, как показывают экспериментальные данные, в свою очередь зависят никотиноподобные эффекты ФОС. В то же время их мускариноподобное действие с достаточным основанием теперь рассматривается как результат ингибирования холинэстеразы.

Что касается сравнительной выраженности мускариновых и никотиновых эффектов у различных антихолинэстеразных веществ, то, согласно исследованию В. Б. Прозоровского, можно рассматривать 3 их группы:

- вызывающие преимущественное возбуждение М-холинорецепторов (эзерин, нибуфин, хлорофос);
- вызывающие возбуждение как М-, так и Н-холинорецепторов (фосфакол, армин, диизопропилфторфосфат);
- вызывающие преимущественное воздействие на Н-холинорецепторы (прозерин, тиофос, меркаптофос).

Из изложенного следует, по крайней мере, теоретически, что при отравлении антихолинэстеразными ядами, в том числе ФОС, антидотами могли бы быть:

- вещества, вступающие в прямое химическое взаимодействие с ядами;
- вещества, тормозящие синтез и выход ацетилхолина в синаптическую щель;
- вещества, замещающие поврежденный ядами фермент (т. е. препараты холинэстеразы);
- вещества, препятствующие контакту яда с ферментом и тем самым защищающие его от токсического воздействия;
- вещества, препятствующие контакту ацетилхолина с холинорецептором;

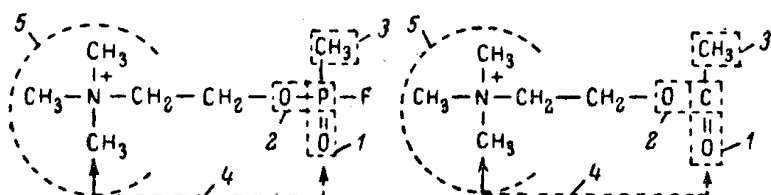
б) вещества, восстанавливающие активность фермента посредством вытеснения яда с его поверхности (т. е. реактивирующие структуру холинэстеразы).

Многочисленные токсикологические эксперименты показали, что всем этим веществам присуща та или иная степень специфического воздействия на

токсический процесс, однако наибольшее практическое значение имеют последние группы противоядий. Рассмотрим подробнее механизмы их действия.

3.2.3. Атропин и атропиноподобные вещества

Антидотный механизм, о котором пойдет речь, состоит в блокировании молекулами противоядий холинорецепторов и в прерывании или торможении вследствие этого медиаторной функции ацетилхолина. Вещества такого типа действия получили в фармакологии название *холинолитиков*. Помимо уже знакомого нам атропина в настоящее время находят применение амизил, амедин, бензацин, апрофен, пентафен, тропацин, спазмолитин, мепанит и другие препараты, часть из которых значительно превосходит атропин по силе действия. К тому же атропин блокирует преимущественно М-холинорецепторы и мало влияет на никотиноподобное действие ФОС (т. е. слабо устраняет нарушения в передаче импульса с нерва на мышцу, деятельности сердца, надпочечниковых желез и некоторые другие симптомы). В то же время такие холинолитики, как пентафен, циклодол, динезин, а также *ганглиоблокаторы* (*Ганглиоблокаторы*, — вещества, избирательно тормозящие передачу нервных импульсов в вегетативных узлах (ганглиях) вследствие блокады их холинорецепторов) — гексоний, пентамин и др., проявляя антимускариновое действие, одновременно ослабляют никотиноподобные эффекты ФОС.



Поэтому при отравлении антихолинэстеразными веществами наиболее рациональным считается комбинированное применение различных холинолитиков. Так, в одной из работ профессора Ю. С. Когана была показана высокая эффективность комбинации пентафена и мепанита при отравлении животных меркаптофосом — высокотоксичным ингибитором холинэстеразы. Автор учитывал при этом данные, полученные в лаборатории профессора М. Я. Михельсона, о неодинаковом действии на те или иные звенья нервной системы различных холинолитиков, являющихся третичными аминами (пентафен) или имеющими в своем составе четвертичный азот (мепанит). В этой связи следует иметь также в виду результаты опытов, приведенные в уже упомянутой работе В. Б. Прозоровского, который показал, что отравление антихолинэстеразными веществами, преимущественно возбуждающими М-холинорецепторы легко предупреждается и лечится с помощью М-холинолитиков (например, атропином). Если же последние применять при отравлении ядами, действующими главным образом на Н-холинорецепторы, то они оказываются практически неэффективными, а антидотный эффект достигается только при использовании Н-холинолитиков (например, пентафена). Эти интересные данные, подтверждающие высокую специфичность холинолитических противоядий, дополняются установленной необходимостью обязательного комбинирования М-холинолитиков с Н-холинолитиками для успешного лечения отравлений веществами, возбуждающими как М-, так и Н-холинорецепторы.

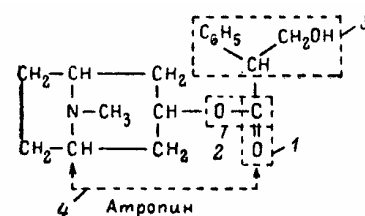


Рис. 3.11. Химическое строение молекулы высокотоксичного ФОС, ацетилхолина и атропина

1 — двойная связь ($C=O$ или $P=O$); 2 — эфирная связь; 3 — алкильная группа у Р- или С-атома; 4 — одинаковое расстояние между центрами действия.

В чем же состоит молекулярный механизм действия холинолитических антидотов?

Прежде всего, надо отметить структурное сходство холинолитиков, в том числе атропина, с ацетилхолином и некоторыми ФОС (рис. 3.11). Данное обстоятельство, по-видимому, в немалой степени определяет химическое сродство этих противоядий и ряда ФОС к холинорецептору, а также существование конкурентного антагонизма между ними и медиатором за связь с рецептором. При этом в определенных дозах холинолитик проявляет большую способность взаимодействовать с холинорецептором, чем медиатор, и даже может вытеснять последний с холинорецептора. Разумеется, такой антидот будет блокировать и нормально функционирующие холинорецепторы, свободные от избытка ацетилхолина. Вот почему антидоты типа атропина могут применяться не только с лечебной, но и с профилактической целью: предварительное введение животным 1 мл 0,1%-ного водного раствора сульфата атропина (1 мг) внутримышечно или подкожно предотвращает или резко ослабляет отравление антихолинэстеразными веществами.

Молекулярная сущность холинолитического антидотного эффекта иллюстрируется рис. 3.12, где в качестве холинолитика взят один из синтетических атропиноподобных препаратов и приведена вероятная схема его взаимодействия с холинорецептором. В результате такого взаимодействия обе белковые цепи холинорецептора как бы сшиваются и проведение нервного импульса становится невозможным. Таким образом, холинолитические антидоты, образуя с холинорецептором комплекс, недоступный для ацетилхолина, на более или менее длительный срок выключают рецептор из механизма нервной передачи, что и определяет в конечном счете их действенность при отравлениях антихолинэстеразными ядами.

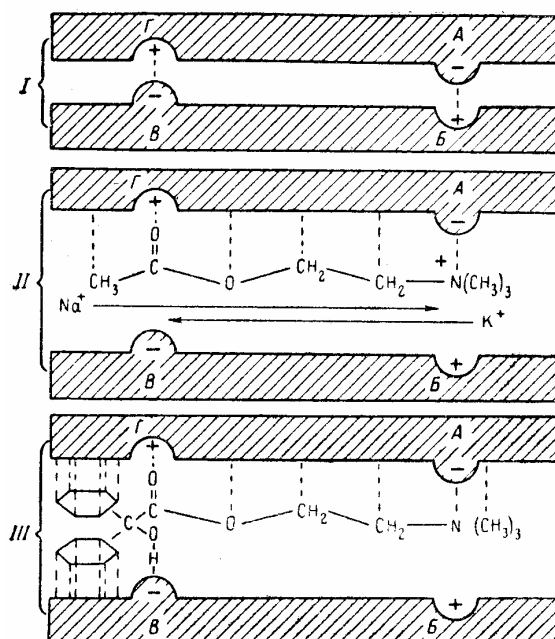


Рис. 3.12. Схематичное изображение активного участка холинорецептора, взаимодействия ацетилхолина с *ХР* и взаимодействия холинолитического антидота с *ХР*

Рецепторная часть *ХР* (I) построена из двух белковых молекул, на поверхностях которых существует 2 активных центра. В одном из них — анионном — белковые цепи связаны ионными связями (A - B), в другом — эстерофильном — водородными (B - Г). Молекула ацетилхолина, взаимодействуя с рецептором (II), присоединяется своим катионным концом к анионному центру, разрывая связь A - B. Эфирная группировка ацетилхолина соединяется с эстерофильным центром, разрывая водородную связь B - Г. В результате в структуре рецепторного белка возникает разрыв, образуется коридор, по которому осуществляется уравнивание концентраций ионов K^+ и Na^+ снаружи и внутри клетки, нервный импульс проходит через синапс. Молекула холинолитика (ХЛ) выключает *ХР* из механизма нервной передачи.

Важно иметь в виду, что успешное лечение развившейся интоксикации ФОС достигается лишь высокими дозами атропина и других холинолитиков, причем в тяжелых случаях их эффективная разовая доза может превысить в несколько раз установленную суточную терапевтическую дозу. Это связано с тем, что на фоне избыточной функции холинорецепторов чувствительность их к холинолитикам резко снижается. Известны случаи тяжелых отравлений ФОС, для лечения которых было израсходовано несколько сотен миллиграммов атропиноподобных веществ. Кроме того, ограниченная проницаемость этих веществ через гематоэнцефалический барьер ведет к недостаточному взаимодействию с холинэстеразой головного мозга. Данного недостатка лишен другой антихолинэстеразный препарат — физостигмин (эзерин), растительный аналог прозерина. Этот алкалоид является действующим началом ядовитых калабарских бобов — африканского тропического растения *Physostigma venenosum* Balf., которое употреблялось жителями Западной Африки для

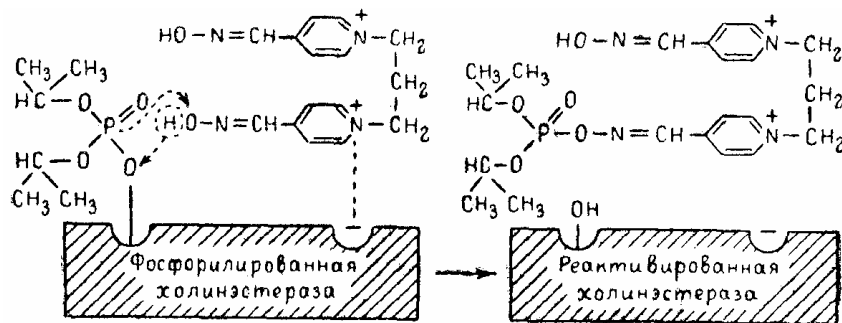
производства «божьего суда» над провинившимися. Практически используется салицилат физостигмина, который при приеме внутрь в дозе около 3...4 мг оказывает антидотное действие. Закономерно предположить, что и ФОС как антихолинэстеразные вещества будут проявлять подобное действие. Поэтому нет ничего удивительного в том, что такие лекарственные препараты из группы ФОС, как фосфакол и армин, уже в малых дозах снимают симптомы интоксикации холинолитическими ядами.

И еще об одной группе антагонистов холинолитиков следует здесь упомянуть. Это вещества, возбуждающие холннорецепторы, т. е. действующие подобно ацетилхолину. К ним относятся такие синтетические препараты, как ацетилхолинхлорид, карбахолин, а также растительный алкалоид пилокарпин. При этом в отличие от ацетилхолина антидотные эффекты карбахолина и пилокарпина проявляются в течение более длительного времени, так как данные препараты не гидролизуются под влиянием холинэстеразы. Надо иметь в виду, что в основе защитного действия веществ типа ацетилхолина лежит их конкурентный антагонизм с атропиноподобными соединениями за связь с одной и той же биохимической структурой — холинорецептором. Тем самым реализуется разнонаправленное действие двух групп веществ на одни и те же физиологические функции.

Как это на первый взгляд ни парадоксально, обратимые ингибиторы холинэстеразы могут проявлять себя и как антидоты ФОС. Такое их действие основано на защите холинэстеразы от стойкого угнетения ядом. Например, предварительное введение прозерина животным снижает процент их гибели при отравлении смертельными дозами ФОС. Но введение прозерина на фоне выраженного действия яда, напротив, усиливает его токсичность. По-видимому, здесь уже сказывается потенцирование действия обратимого и необратимого ингибиторов холинэстеразы.

3.2.4. Реактиваторы холинэстеразы

Второй практически значимый антидотный механизм при отравлениях антихолинэстеразными ядами, как уже отмечалось, состоит в восстановлении (реактивировании) каталитической функции



ацетилхолинэстеразы. Принцип реактивации заключается в том, что достаточно сильный реагент, каким является антидот, разрушает химическую связь между ядом и ферментом. Следовательно, антидотный эффект проявляется уже после того, как токсичное вещество инактивировало биохимическую рецептивную структуру. Наиболее ценными антидотами такого рода являются химические вещества, которых объединяет наличие в молекуле оксимной ($=N-OH$) группировки и которые поэтому получили название оксимов. Из большого их числа следует, прежде всего, назвать те, которые находят практическое применение: дипиросксим (ТМБ-4), пралидоксим (2-ПАМ), изонитрозин, токсогонин. Механизм их реактивирующего действия можно видеть на примере взаимодействия дипиросксима с комплексом «диизопропилфторфосфат—холинэстераза»:

Рис.3.13. Схема действия реактиватора ХЭ

Как видно из приведенной схемы, наличие положительно заряженного азота в молекуле дипироксима помогает ее сближению с ингибированным ферментом. При этом рвется связь яда с холинэстеразой и восстанавливается ее структура и функция. Затем реактиватор взаимодействует с ядом, образуя нетоксичный комплекс «дипироксим+ФОС», который в дальнейшем превращается в безвредные для организма продукты. Из структуры дипироксима следует, что одна его молекула может одновременно участвовать в процессе реактивирования 2 молекул фермента. Это, по-видимому, лежит в основе высокой антидотной активности данного препарата. Но реактиваторы холинэстераз весьма эффективны также при профилактическом введении в организм, что связывается с их способностью обратимо тормозить холинэстеразу (вероятно, подобно прозерину) и тем защищать ее от последующего угнетения ФОС.

Очень важно стремиться ввести отравленному реактиватор в максимально короткие сроки от момента проникновения яда в организм, так как оторвать яд от фермента практически можно лишь на этапе обратимого его ингибирования. Ясно также, что чем длиннее этот этап, тем больше шансов на успех применения реактиваторов. Для ряда сильнодействующих ФОС данное время составляет примерно 30...100 мин.

При отравлении антихолинэстеразными ядами наиболее выраженным антидотным действием реактиваторы обладают тогда, когда они применяются совместно с холинолитиками. Именно такая комбинация считается самой рациональной, тем более что реактиваторы значительно усиливают антидотное действие холинолитиков. Это, например, было показано в работах зарубежного исследователя Келле и у нас Г. К. Шейниным. Так, Г. К. Шейнин установил, что дипироксим совместно с атропином и арпеналом дает выраженный антидотный эффект при воздействии смертельных доз ФОС, в то время как сами эти холинолитики в тех же дозах не спасали животных от гибели. В последнее время появились экспериментальные доказательства свойства реактиваторов холинэстераз непосредственно реагировать с ФОС с образованием нетоксичных комплексов или необратимо трансформировать их молекулы, или же ускорять их гидролиз в организме. Это, например, можно проиллюстрировать реакцией пралидоксима с заринем:

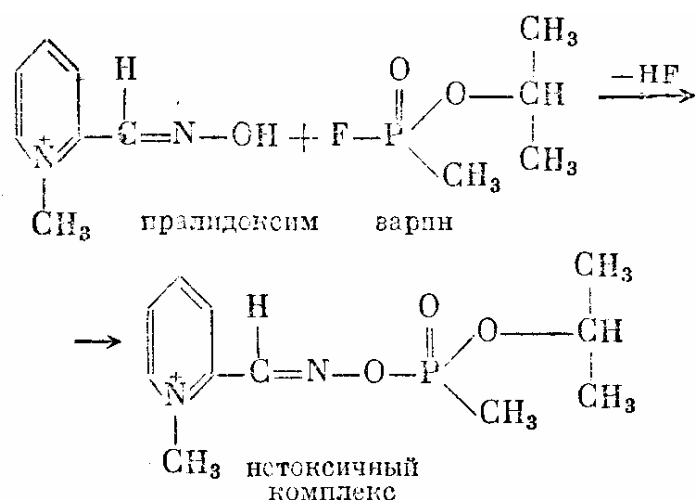
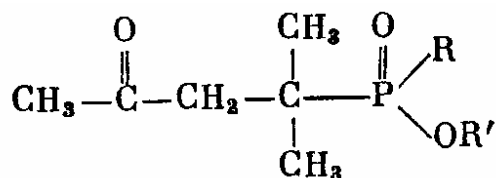


Рис.3.14. Реакция взаимодействия пралидоксима с заринем

Такое действие оксимоов неизмеримо возрастает в случае их профилактического применения, что дает возможность защищать подопытных животных от смертельных доз некоторых ФОС. Можно допустить, что в данном случае антидот как бы поджидает яд в организме.

Ряд авторов допускают наличие у реактиваторов и других антидотных свойств. Так, не исключается, что оксимы способны взаимодействовать с холинорецепторами и даже выполнять функцию холинэстеразы, т. е. инактивировать ацетилхолин. В частности, существует мнение, что реактиватор, с одной стороны, способен защищать холинорецептор от воздействия избытка медиатора, а с другой — взаимодействовать с комплексом «ФОС+холинорецептор», освобождая последний от яда. Все это дает основание считать реактиваторы холинэстераз антидотами многостороннего действия.

В связи с изложенным небезынтересно исследование, которое доказывает высокую специфичность реактиваторов холинэстераз как антидотов. Оно посвящено веществу под названием севин, представителю новой группы антихолинэстеразных ядохимикатов, производных карбаминовой кислоты (NH_2 — CO-OH) — карбаматов. Оказалось, что реактиваторы из класса оксимоов



почти не оказывают влияния на течение интоксикации севинном, и это связывается с тем, что данный яд блокирует холинэстеразу не посредством фосфорилирования, а за счет взаимодействия с эстеразным участком фермента его карбаминовой группировки (так называемое карбаминарование). В то же время холинолитические препараты (атропин, тропацин и др.) проявляют при отравлении карбатами выраженное антидотное действие, что подчеркивает ведущее значение избыточной функции холинорецепторов при интоксикациях антихолинэстеразными веществами разного химического строения.

Рис. 3.15. ФОС – производное кетоалкил-фосфиновых кислот

Заканчивая описание основных антидотных механизмов при отравлениях антихолинэстеразными веществами, следует обратить внимание на любопытные результаты одной научной работы. Совершенно неожиданно защитное действие по отношению к ФОС выявилось у самих ФОС. Некоторое время назад академик Б. А. Арбузов с сотрудниками сообщили о новых свойствах ряда ФОС с низкой токсичностью. Оказалось, что ФОС — производные кетоалкил-фосфиновых кислот типа представленного на рис.3.15, не оказывали антихолинэстеразного действия. В то же время они проявляли выраженные антидотные свойства по отношению к токсичным ФОС, угнетающим холинэстеразу. Ученые установили, в частности, что с помощью препаратов, у которых $R=OCH_3$, а $R'=CH_3$, можно спасти от гибели 80...100% подопытных животных, отравленных абсолютно смертельными дозами таких сильнодействующих ФОС, как октаметил и фосфакол. Что касается молекулярного механизма описанного эффекта «ФОС против ФОС», то каких-либо убедительных данных на этот счет пока не имеется. Известно только, что по отношению к холинэстеразе кетоалкилфосфонаты не проявляют заметного реактивирующего и защитного действия, но несколько повышают ее активность в организме.

Представления о взаимосвязи нервного импульса, токсичных веществ и противоядий были бы неполными, если бы не были рассмотрены структура и функция адренореактивных систем и токсикологические особенности соответствующих ядов и антидотов.

3.2.5. Адренергические медиаторы и рецепторные структуры

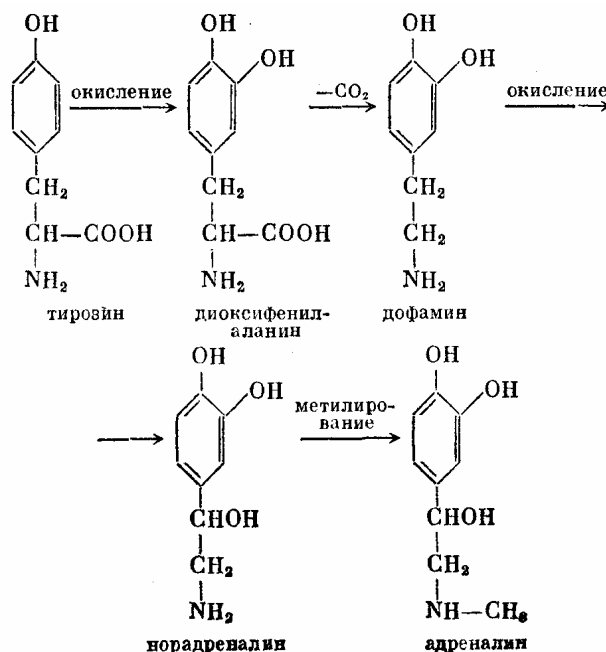


Рис.3.16. Аминокислота тирозин и ее превращение в катехоламины

До сих пор речь шла о веществах, которые прямо или косвенно связаны с функцией одного из химических передатчиков нервного возбуждения — ацетилхолина. Иной молекулярный механизм лежит в основе действия ядов и антидотов, вводимых в обмен адреналина и норадреналина, — медиаторов второго типа, получивших общее название катехоламинов. Биохимическим предшественником этих веществ является жизненно важная аминокислота тирозин (см. рис.3.16).

В настоящее время как медиатор рассматривается также дофамин, который, как видно из приведенной схемы является промежуточным продуктом биосинтеза норадреналина и адреналина. Физиологическая роль этих передатчиков нервного импульса проявляется в центральных и периферических структурах, которые принято называть адренергическими в отличие от описанных ранее холинергических, связанных с ацетилхолином. Установлено, что катехоламины обладают выраженными свойствами регуляторов ряда процессов жизнедеятельности. Поэтому они, прежде всего адреналин, нередко рассматриваются как гормональные вещества.

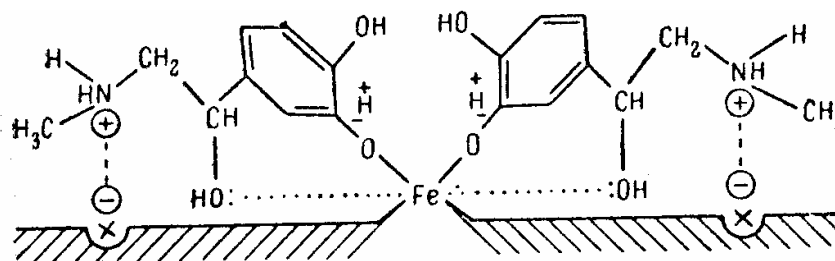


Рис. 3.17. Предполагаемая схема фиксации адреналина в активных центрах адренорецептивных структур

Не касаясь многих сложных и до конца еще не изученных сторон биохимической организации адренергических систем, можно полагать, что выброс норадреналина (точнее, его смеси с адреналином, именуемой симпатином) в синаптическую щель и последующее его взаимодействие с рецепторными структурами (адренорецепторами) являются непременным условием нормального функционирования соответствующих отделов нервной системы. Адренорецепторы, с которыми взаимодействуют катехоламины, неоднородны. Это доказывается тем, что характер ответных реакций разных органов даже на один и тот же катехоламин может быть неодинаковым, а один и тот же орган может разнонаправленно реагировать на введение различных катехоламинов. В связи с этим по предложению американского ученого Алквиста (1948 г.) принято рассматривать 2 типа адренорецепторов: α - и β -адренорецепторы. Возбуждение α -адренорецепторов связывается с сужением кровеносных сосудов, увеличением тонуса гладких мышц и усилением функции большинства соответствующих органов и структур, а стимуляция β -адренорецепторов, наоборот, угнетает деятельность этих органов, расширяет кровеносные сосуды, повышает частоту и силу сокращений сердца.

Согласно современным взглядам, адренорецепторы представляют собою металлопротеиды имеющие двучленное строение с атомом железа

или марганца в роли связующего звена, что позволяет одновременно фиксироваться на них 2 молекулам медиатора. По крайней мере, такая структура с достаточным основанием приписывается адренорецепторам (рис. 3.17).

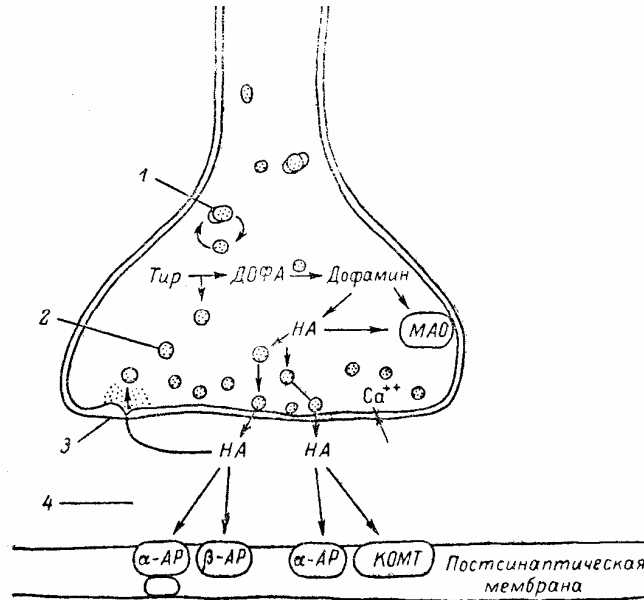


Рис. 3.18. Основные структурные элементы и схема функционирования адренергического синапса

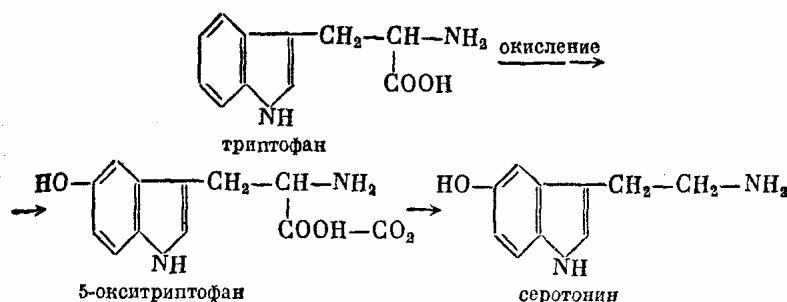
1. — гранулы депонирования норадреналина (НА); 2 — синаптические пузырьки; 3 — обратный захват НА; 4 — синаптическая щель; КОМТ — катехол-о-метилтрансфераза; MAO — моноаминоксидаза; ДОФА — диоксифенилаланин; Тир — тирозин; α-АР и β-АР — α- и β-адренорецепторы.

Мгновенная инактивация медиаторов в адренергических синапсах осуществляется большим числом ферментов, из которых главное значение имеют моноаминоксидаза и катехоламин-орто-метилтрансфераза (КОМТ) (рис. 10). Данные ферменты катализируют окислительное дезаминирование катехоламинов. Биохимики более изучена структура и функция моноаминоксидазы, которая в отличие от холинэстеразы является сложным металлопротеидом, имеющим в составе своей молекулы активную каталитическую часть особой химической структуры, именуемую в биохимии простатической, или коферментной, и включающую пиридоксальфосфатную группировку и атомы меди. В свою очередь пиридоксальфосфат состоит из пиридоксина (витамина В₆) и фосфорной кислоты. Согласно принятым данным, именно пиридоксин и медь являются важнейшими компонентами активных каталитических центров моноаминоксидазы и ряда других ферментов, получивших общее название пиридоксальных.

3.2.6. Серотонин

Результаты экспериментальных и клинических исследований позволяют теперь с достаточной определенностью говорить о существовании такого

медиатора нервного возбуждения, биохимическая роль которого связана в основном с высшей нервной деятельностью. Речь идет о серотонине (5-



окситриптамина), который считается химическим передатчиком нервных импульсов в центральных синапсах главным образом стволовой части головного мозга. Источником образования серотонина в организме является одна из жизненно важных аминокислот — триптофан, который под действием специфического фермента (оксидазы) превращается в 5-окситриптофан, а последний декарбоксилируется (теряет CO_2) и превращается в серотонин:

Рис.3.19. Аминокислота триптофан и ее превращение в серотонин

Понятно, что после выполнения медиаторной функции (т. е. после воздействия на соответствующие рецепторы) молекулы серотонина, подобно другим медиаторам, мгновенно инактивируются. Это происходит вследствие дезаминирования и окисления под влиянием фермента моноаминоксидазы. Следовательно, катехоламины и серотонин связывает общность путей биотрансформации. В этой связи небезынтересно сопоставить химическую структуру адреналина и серотонина. Если допустить, что этиламиновая группа адреналина изогнута, то по своей конфигурации его молекула представляет собою разорванный индольный гетероцикл:

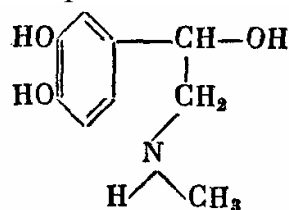
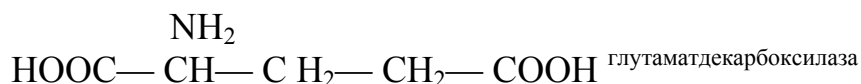


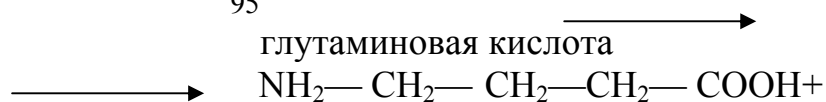
Рис.3.20. Индольный гетероцикл

Основываясь на такой точке зрения, можно предположить, что биоструктуры, с которыми взаимодействует серотонин, близки по своему строению с адренорецепторами. Подобие химического строения серотонина с веществами, близкими к адреналину, имеет значение для понимания молекулярного механизма действия некоторых психотомиметических ядов.

3.2.7. Гамма-аминомасляная кислота

В последние годы все большее внимание биохимиков, фармакологов, токсикологов привлекает еще один медиатор передачи импульсов в нервной системе — гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). Этот медиатор является нормальным продуктом обмена веществ у млекопитающих и образуется из глутаминовой кислоты при действии пиридоксалевого фермента глутаматдекарбоксилазы:



CO₂.

ГАМК

Теперь считается доказанным, что ГАМК тормозит развитие и проведение импульсов в центральной нервной системе. Следовательно, можно полагать, что по своему биохимическому действию ГАМК есть антагонист тех эндогенных и экзогенных веществ, которые вызывают или стимулируют в нервной системе возбуждательный процесс. Освобождающаяся при раздражении тормозных нервных структур (проводящих путей, нервов, клеточных скоплений) ГАМК преодолевает синаптическую щель и вступает во взаимодействие с рецепторами постсинаптической мембраны (ГАМК-рецепторами). По И. А. Сытинскому, ГАМК-рецептор — субклеточная структура (фосфолипидно-белковый комплекс) постсинаптической мембраны с активными участками, облегчающими сорбцию медиатора на его поверхности. Не исключается, что ГАМК-рецепторы, подобно адренорецепторам, имеют двучленное строение и, следовательно, могут активироваться 2 молекулами медиатора. Медиаторное действие ГАМК в центральной нервной системе можно также объяснить сходством ее химического и пространственного строения с ацетилхолином:

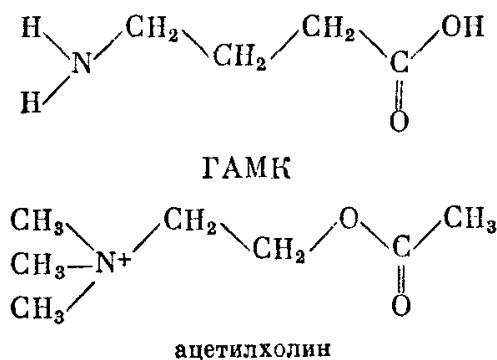


Рис. 3.21. Подобие ГАМК и ацетилхолина

Поэтому учитывается возможность конкурентного антагонизма этих медиаторов в их действии на холинергические рецепторные структуры: взаимодействие с ГАМК защищает холинорецептор от стимулирующего влияния ацетилхолина.

Как и другие медиаторы, ГАМК разрушается в постсинаптических структурах с помощью специфического катализатора. Им является фермент ГАМК-трансаминаза. Важно при этом иметь в виду, что при инактивации ГАМК вновь образуется ее предшественник — глутаминовая кислота. С другой стороны, закономерно, что блокада трансаминазы приводит к избытку ГАМК в синапсах.

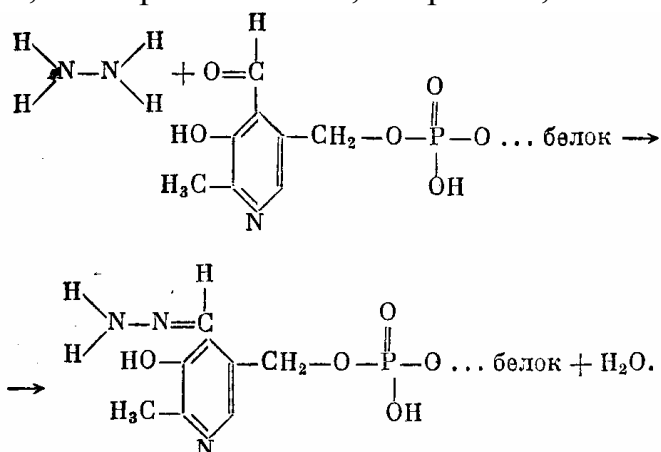
3.2.8. Яды — блокаторы пиридоксальных ферментов

Ряд ядов избирательно влияет на медиаторную функцию катехоламинов, серотонина и ГАМК. Один из них — сероуглерод (CS₂) — высокотоксичное производное дитиокарбаминовой кислоты (NH₂—CS—SH), широко применяющееся в производстве вязкозных волокон, целлофана, ядохимикатов, четыреххлористого углерода, а также в качестве растворителя.

При попадании сероуглерода в организм через органы дыхания, кожу, зараженную пищу и воду возникают характерные явления нейроинтоксикации. Вначале отмечается возбуждение, нарушение координации движений, рвота, бред, а затем апатия, заторможенность, потеря памяти. В особо тяжелых случаях утрачивается сознание, угнетаются или даже исчезают зрачковые и сухожильные рефлексы, расстраивается дыхание и работа сердца.

Работами ряда исследователей прежде всего отечественных (З. Х. Черный, Ж. И. Абрамова и др.), с достоверностью установлено, что сероуглерод является специфическим ингибитором моноаминоксидазы. Это в свою очередь приводит к нарушению обмена биогенных аминов, в особенности окисления серотонина, накоплению его и других медиаторов в синапсах и к избыточной функции адренорецепторных структур. В свете такого механизма становится понятным найденный упомянутыми авторами при сероуглеродной интоксикации дефицит в организме витамина В₆ и меди. Надо иметь также в виду, что в организме CS₂ связывается с другими биоструктурами, содержащими свободные сульфгидрильные и аминные группы. Образующимся при этом тиокарбаматным соединениям приписывается способность связывать биоэлементы, в том числе медь, и тем вторично нарушать функцию металлосодержащих ферментов (моноаминоксидазы и др.).

Далее будут рассмотрены токсикологические особенности гидразина (N₂H₄) и его соединений, которые широко используются в промышленности (производство пластических масс, синтетических смол, каучука, красителей, взрывчатых веществ и др.), как ядохимикаты и химические реактивы, а также в клинической медицине при лечении туберкулеза, опухолевых заболеваний и в качестве психофармакологических средств. Кроме того, соединения гидразина как сильные восстановители применяются для стабилизации жиров, фруктовых соков и других продуктов, а некоторые из них используются как регуляторы роста растений. Несмотря на различия в химическом строении отдельных представителей этого класса соединений, их объединяют важнейшие признаки резорбтивного действия, которые мало зависят от путей поступления веществ в организм. При воздействии на организм больших доз гидразина и высокотоксичных веществ, синтезированных на его основе, на первый план выступают расстройства со стороны нервной системы: головная боль, возбуждение, судороги, потеря сознания, параличи, а также симптомы



поражения печени.

Теперь не вызывает сомнения, что основным первичным объектом их токсического воздействия на молекулярном уровне является уже знакомый нам фермент глутаматдекарбоксилаза, а во взаимодействие с ядами вступает ее кофермент — пиридоксальфосфат. Один из возможных механизмов такой реакции представлен в виде приведенной схемы на рис. 3.22.

Есть еще немало распространенных в промышленности производных тио- и дитиокарбаминовой кислоты (карбатион, цинеб и др.), которые, как и сероуглерод, являются ингибиторами моноаминоксидазы и вызывают во многом сходную с ним картину отравления. Подобным же образом действует на организм такой известный в химическом производстве продукт, как трихлорэтилен.

Таким образом, гидразин и его соединения блокируют реакцию превращения глутаминовой кислоты в ГАМК. Имеются данные, согласно которым ряд гидразинов связывает также ГАМК-трансаминазу и, кроме того, тормозят синтез пиридоксальфосфата. Тем самым еще больше усложняется цепь нарушений передачи импульсов в центральной нервной системе, главным образом — тормозных. Этим, однако, не ограничивается механизм влияния рассматриваемых ядов на организм. Считается доказанным, что многие из них, подобно сероуглероду, ингибируют и моноаминоксидазу, а следовательно, тормозят окислительное дезаминирование катехоламинов и серотонина и приводят к их накоплению в адренергических структурах. Это в свою очередь вызывает избыточную функцию адренорецепторов центральной нервной системы и, по-видимому, лежит в основе возникновения таких симптомов, как психомоторное возбуждение, эйфория и т. п.

Итак, изложенное показывает, что многие ядовитые вещества вмешиваются в обмен биогенных аминов посредством блокирования пиридоксальных ферментов. Основываясь на приведенных молекулярных механизмах и по аналогии с антихолинэстеразными ядами, можно наметить несколько рациональных направлений антидотного воздействия на течение интоксикаций этими веществами. Однако существующие знания о структуре и биохимических свойствах адренореактивных систем и механизмах ингибирования пиридоксальных ферментов позволяют реализовать (или предсказать реализацию в скором будущем) только те из них, при которых осуществляется: а) заместительное действие противоядия и б) влияние на функцию адренорецептивных структур.

3.2.9. Витамин В₆, глутаминовая кислота и препараты меди как антидоты

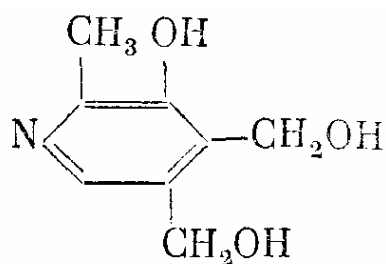


Рис. 3.23. Структурная формула витамина В₆

Витамин В₆, или пиридоксин согласно экспериментальным и клиническим данным, проявляет выраженные антидотные свойства при отравлениях сероуглеродом, другими дитиокарбаматами и трихлорэтиленом. Например, при сероуглеродной интоксикации под воздействием пиридоксина наблюдается снижение циркуляции яда в крови и повышение его выделения с мочой, что, по-видимому, говорит об образовании нетоксичного комплекса сероуглерода с антидотом. Не менее ценен пиридоксин и как антидот при гидразиновых интоксикациях. Биохимическая роль его здесь закономерна с учетом ферментного механизма действия данных ядов. А поскольку антидотный эффект пиридоксина проявляется на фоне уже развившейся интоксикации, то нельзя исключить способность этого вещества отрывать молекулы яда от заблокированных пиридоксалевых ферментов с последующей их детоксикацией, т.е. действовать подобно реактиваторам холинэстераз. Надо учитывать также, что введение в организм пиридоксина как необходимого компонента названных ферментов облегчает и ускоряет синтез новых их молекул, а это, естественно, способствует нормализации нарушенного обмена медиаторов и торможению токсического процесса. Таким образом, это пример удачного использования заместительного противоядия — аналога одного из биохимических объектов воздействия токсичного вещества. Тем самым для борьбы с отравлениями используется способ, практическую значимость которого предсказал профессор Н. В. Лазарев. Он писал: «... вполне естественно надеяться, что в целом ряде случаев, вводя извне «сырые материалы», нужные для синтеза фермента, деятельность которого угнетается ядом, мы сможем увеличить количество этого фермента, а тем частично вознаградить клетки за потерю молекул последнего в результате отравления». Справедливость этих слов можно будет видеть и на примерах использования других антидотов. Витамин В₆ (в виде хлорида пиридоксина) при острых отравлениях рекомендуется назначать в больших дозах. В то же время при хронических формах отравлений, а также с профилактической целью применяются сравнительно небольшие его количества. Так, специально разработанная сотрудниками Ленинградского НИИ гигиены труда и профессиональных заболеваний инструкция рекомендует для нормализации функциональных сдвигов в организме при хронической интоксикации сероуглеродом ежедневную дозу пиридоксина, равную 50 мг (1 мл 5%-ного раствора). С этой же целью инструкция предписывает комбинировать пиридоксин с глутаминовой кислотой. Механизм ее действия, как считают, состоит, прежде всего, в химическом связывании яда и ускорении его выведения из организма. С другой стороны, в качестве антидота глутаминовая кислота должна рассматриваться как биохимический предшественник ГАМК. Это ее свойство может оказаться полезным для специфического воздействия на течение и других интоксикаций, при которых нарушается обмен данного медиатора.

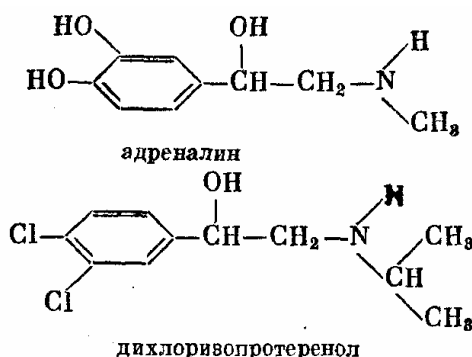
В последнее время для лечения различных нарушений функционирования центральной нервной системы все больше используется гаммалон — препарат гамма-аминомасляной кислоты. Его назначают внутрь в таблетках по 0,25 г и для введения в вену в виде 5%-ного раствора. Можно предположить, что этот

препарат найдет практическое применение и как заместительное антидотное средство в первую очередь при гидразиновых отравлениях.

Тот факт, что яды-ингибиторы моноаминоксидазы имеют химическое сродство к меди, входящей в состав данного фермента, давно наводил исследователей на мысль о применении этого микроэлемента при соответствующих отравлениях. И, действительно, оказалось, что соединения меди, в частности уксусномедная соль, препятствуют развитию нарушений обмена веществ при сероуглеродной и гидразиновых интоксикациях, резко понижают накопление этих ядов и продуктов их превращений в организме, а также нормализуют метаболизм биогенных аминов. Все это, несомненно, свидетельствует о том, что препараты меди проявляют свойства антидотов. Вполне оправданы поэтому рекомендации по их практическому применению. Так, в настоящее время предписывается дополнительно вводить ацетат меди (совместно с пиридоксином) в рацион лечебно-профилактического питания лиц, контактирующих на производстве с сероуглеродом и другими дитиокарбаматами, а также обязательно включать его в комплекс антидотных средств при соответствующих интоксикациях.

3.2.10. Адреноблокаторы

Теоретически антидотным эффектом при интоксикации ядами-ингибиторами пиридоксальных ферментов должны обладать (по аналогии с холинолитиками) препараты, которые обратимо, но быстро и на достаточно длительный срок выключают адренорецепторы из механизма нервной передачи. Такими свойствами обладает большое число веществ, известных в фармакологии под названием адреноблокаторов. В зависимости от того какой тип рецепторов преимущественно блокируется, их подразделяют на α - и β -адреноблокаторы. К первым относятся производные спорыньи (эрготамин, редергам), фентоламин, дибенамин, фенитрон. В числе вторых — пронеталол, индерал, дихлоризопротеренол, аптин, а также отечественный аналог индерала — анаприлин. Эти вещества, в особенности β -адреноблокаторы, все более широко используются в клинике внутренних болезней при различных патологических состояниях (например, при болезнях сердечно-сосудистой системы). Можно с уверенностью предсказать их использование в качестве антидотов для снятия явлений перевозбуждения адренорецепторов. Не исключено, что адреноблокаторы окажутся полезными и для профилактики отравлений ингибиторами моноаминоксидазы, а также веществами, непосредственно стимулирующими функцию адренорецепторов. В предполагаемом механизме действия адреноблокирующих антидотов можно усмотреть и структурный компонент. Это, например, иллюстрируется сопоставлением строения молекулы адреналина и β -адреноблокатора -



дихлоризопротеренола:

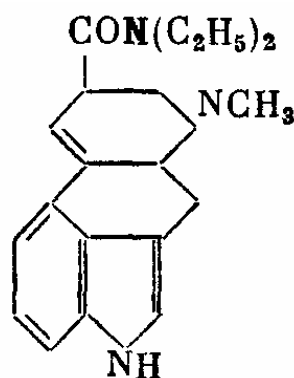
3.24. Подобие молекул адреналина и антидота дихлоризопротеренола

Естественно поэтому предположить, что конкурентный антагонизм этих веществ основывается на присоединении их молекул к одним и тем же звеньям адренорецепторной структуры.

Таким образом, в перспективном плане адреноблокирующие соединения можно рассматривать как противоядия. Расширяющийся диапазон их терапевтического применения несомненно будет способствовать внедрению этих «веществ в токсикологическую практику».

3.2.11. Диэтиламид лизергиновой кислоты и его антагонисты

В связи с разбирающимися токсическими нарушениями функционирования адренергических систем заслуживают отдельного рассмотрения некоторые психотомиметические вещества. Прежде всего, это достаточно хорошо известный диэтиламин лизергиновой кислоты (ДЛК,



английская аббревиатура LSD):

Рис. 3.25. Структурная формула ДЛК

ДЛК — полусинтетическое вещество, полученное из ржаной спорыньи, которое завоевало за последние десятилетия в семействе психоядов главенствующее положение. Прошло уже более полувека с тех пор, как швейцарский фармаколог Гоффманн стал объектом случайного токсического воздействия ДЛК, несколько миллиграммов которого ему до этого удалось получить в виде кристаллического вещества. Поставив на себе опыт, Гоффманн обнаружил, что в дозе 0,25 мг ДЛК вызывает многообразные остро протекающие расстройства психики: нарушается восприятие окружающей среды и своего тела, появляются различные галлюцинации, искажается эмоциональная деятельность и ориентация во времени и месте. В дальнейшем было выяснено, что ДЛК может привести также к развитию маниакального состояния, психомоторному возбуждению, бреду. В настоящее время считается, что действующая доза ДЛК для человека равна 0,07...0,15 мг, при этом психотоксический эффект отмечается в течение 4...6 ч (Столь высокая токсичность ДЛК объясняет особый интерес, который проявляют к этому веществу военные круги стран НАТО. Так, в армии США производные лизергиновой кислоты рассматриваются в качестве отравляющих веществ, временно выводящих войска из строя).

На механизм действия психотомиметических ядов типа ДЛК на центральную нервную систему не существует однозначного взгляда. Считается, что в минимальных дозах эти вещества прекращают действие серотонина, вытесняя его с поверхности рецептора и вступая с ним, таким образом, в конкурентные отношения. С другой стороны, имеются данные за то, что большие дозы препаратов типа ДЛК, блокируя моноаминоксидазу препятствуют нормальному окислению серотонина и катехоламинов и способствуют их накоплению в синапсах. Высказывается также мнение, что ДЛК повышает чувствительность центральных адренергических рецепторов к действию свободных медиаторов. Поэтому предполагается, что в зависимости от дозы ДЛК либо тормозится, либо усиливается действие медиаторов на адренорецепторы. Все это ведет к нарушению нормального проведения импульсов в адренергических структурах центральной нервной системы, что и рассматривается как биохимическая основа тех или иных психических расстройств. В последние годы все чаще подчеркивается значение нарушений при интоксикации ДЛК нормального процесса биотрансформации адреналина и норадреналина. Это приводит к превращению их в адренохром и адренолютин — вещества, одновременно близкие по структуре к серотонину и к некоторым психотомиметическим агентам (псилоцину, буфотенину и другим производным аминокислоты триптамина):

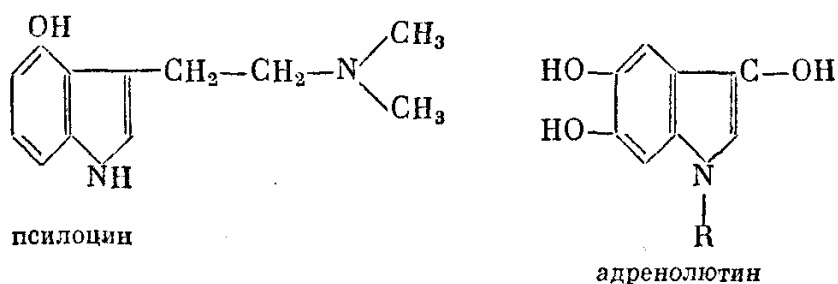


Рис. 3.26. Структурные формулы психотомиметиков: псилоцина и аденолютина

В эксперименте на людях было доказано, что адренохром и адренолютин вызывают психические расстройства. В этой связи интересно предположение о механизме действия другого психотомиметика — мескалина — алкалоида мексиканского кактуса лофофора. Оказалось, что в процессе превращений в организме норадреналина, в частности при его метилировании, могут образовываться вещества, весьма сходные по строению с мескалином. Вполне логично предположить, что и реакции метаболизма мескалина (тот же процесс метилирования) имеют связь со структурными превращениями данного медиатора и должны рассматриваться как звенья единого биохимического механизма нарушений психической деятельности.

Изысканию антигаллюциногенных средств посвящено большое число как отечественных, так и зарубежных исследований. Так, весьма результативными оказались испытания различных фармакологических препаратов на крысах, у которых вызывался лизергиновый психоз. В частности, было установлено, что предварительное (за 2 ч до отравления ДЛК) введение животным α - и β -адреноблокаторов заметно снижало у них выраженность нарушений поведения и двигательных расстройств, причем α -адреноблокатор феноксibenзамин

оказался наиболее эффективным антагонистом ДЛК. β -адреноблокаторы пронеталол и индерал также нормализовали извращенное поведение животных, но в отличие от феноксibenзамина почти не уменьшали двигательного возбуждения. В этой связи представляет интерес работа, выполненная О. Н. Давыдовой в лаборатории профессора А. Н. Кудрина. В опытах на кошках была показана высокая противолизергиновая активность α -адреноблокатора фенитрона. Действие этого препарата особенно было выражено при предварительном или одновременном его введении животным с токсичными дозами ДЛК. Автором было также установлено, что фенитрон является активным антагонистом другого весьма распространенного психотоксического вещества — гашиша.

Из веществ, испытанных в качестве антагонистов ДЛК, следует назвать α -метилпаратирозин, который оказался сильным ингибитором синтеза катехоламинов в головном мозге. Этот препарат отчетливо препятствовал развитию лизергиновой интоксикации при введении животным за несколько часов до отравления, а также нормализовал расстройства поведения, если его вводили животным через 20...30 мин после ДЛК.

Пока еще нет опыта, позволяющего оценить практическую значимость представленных подходов к специфическому лекарственному воздействию на лизергиновые интоксикации. Однако определенные положительные сдвиги в этом направлении уже намечаются. Так, одна из испытанных Диксоном (США) препаратов — дезерил, вмешивающийся в функцию центральных серотониновых структур, был с успехом использован для нормализации психической деятельности у больных. Другой препарат подобного типа действия — мексамин (5-метокситриптамин):

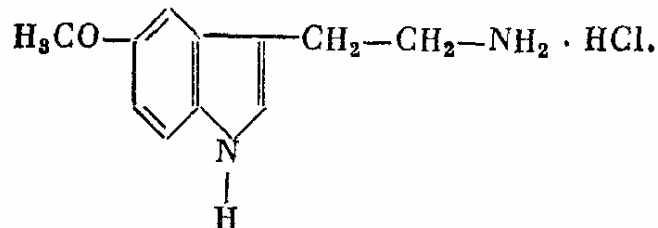


Рис. 3.27. Структурная формула мексамина

Будучи структурным аналогом серотонина, мексамин в отличие от него преодолевает гематоэнцефалический барьер и проникает в головной мозг. В опытах на собаках профессор Г. И. Мильштейн установил, что мексамин является эффективным антагонистом ДЛК. Это, по мнению автора, косвенно доказывает, что лизергиновый психоз является результатом нарушений в обмене серотонина. В этой связи практическую ценность имели данные Р. Б. Стрелкова и В. А. Хасабовой, которые доказали (авторы ставили опыты на себе и на добровольцах) переносимость больших доз мексамина (до 6,5 мг/кг при приеме внутрь), что дало основания для дальнейшего испытания этого препарата как возможного антидота ДЛК.

Пример с мексamiном еще раз подтверждает научное значение известного положения, выдвинутого академиком В. М. Карасиком: «Несомненно, что любая фармакологическая реакция имеет биохимический прототип: чуждый организму химический агент лишь в том случае может вступить в реакцию с

той или иной биохимической структурой, если по своему химическому строению или поведению он сходен с каким-либо веществом, свойственным организму».

3.3. ТИОЛОВЫЕ ЯДЫ И ИХ ПРОТИВОЯДИЯ

На производстве и в быту современный человек довольно часто сталкивается с так называемыми тиоловыми ядами — ртутью, свинцом, мышьяком, кадмием, сурьмой и др. Некоторые из этих веществ входят в состав лекарственных препаратов. Всех их объединяет избирательная способность вступать в химическое взаимодействие с сульфгидрильными ($-\text{SH}$), или тиоловыми, группами различных макромолекул организма, в первую очередь — ферментных и других белковых структур, а также некоторых аминокислот. Сульфгидрильным соединениям приписывается исключительная роль в осуществлении биохимических процессов и поддержании жизнедеятельности. (Теперь известно более 100 ферментов, активность которых может тормозиться при блокировании в их молекулах SH-групп). С веществами, содержащими сульфгидрильные группы, связано проведение нервного импульса, тканевое дыхание, мышечное сокращение, проницаемость клеточных мембран и другие важнейшие функции. Вот почему избирательное сродство ядовитых соединений к SH-группам приводит к блокированию (нарушению) течения ряда биохимических процессов, что и лежит в основе развития соответствующих отравлений.

3.3.1. Яды — блокаторы сульфгидрильных групп биомолекул

Ртуть

В чистом виде применяется в производстве некоторых медицинских и других препаратов, взрывчатых веществ (гремучая ртуть), ядохимикатов (гранозан), а также для заполнения термометров, барометров и других измерительных приборов. Промышленное значение имеют высокотоксичные неорганические соединения ртути, в частности сулема (HgCl_2), из которой получают другие ртутные соединения и которая применяется при травлении стали. Сулема вызывает смертельные отравления при приеме внутрь в количестве 0,2...0,3 г. Пары ртути, пыль ее соединений, проникая в организм, поражают желудочно-кишечный тракт, почки, нервную систему с характерным развитием при тяжелых интоксикациях психических и двигательных расстройств. Ртуть и ее соединения постепенно выводятся из организма (элиминируются) почками и железами внешней секреции, в том числе молочными. Оценивая динамику выделения ртути, можно, во-первых, судить о течении интоксикации, а во-вторых, — об эффективности проводимого лечения.

Свинец

Достаточно назвать производство аккумуляторов, полиграфическое дело, изготовление свинцовых красок, эмали, глазури, чтобы

представить, насколько реальны вредности, связанные со свинцом. Источником бытовых отравлений, к примеру, могут стать пища и вода, длительно хранившиеся в посуде, покрытой свинцовой глазурью. Тяжелое отравление возникает при приеме внутрь от 2 до 3 г солей свинца, в частности ацетата. Проникший в организм свинец быстро обнаруживается почти во всех органах и тканях, но основная его часть фиксируется в эритроцитах и костях. В наибольшей степени свинец поражает нервную систему, кроветворение, желудочно-кишечный тракт, печень. Особенно характерны свинцовые полиневриты и параличи, анемия, схваткообразные боли в животе («свинцовая колика»), спазм кровеносных сосудов. Элиминация свинца осуществляется подобно ртути, главным образом через почки и кишечник.

Мышьяк

Соединения мышьяка применяются в стекольной, красильной, кожевенной, фармацевтической и других отраслях промышленности. Чистый металлический мышьяк малотоксичен, но его окислы и соли — сильные яды; особенно ядовит мышьяковистый ангидрид, или белый мышьяк (As_2O_3), который вызывает смертельное отравление в дозе 60...70 мг. Чаще всего соединения мышьяка проникают в организм в виде пыли и с зараженной пищей и водой. Они могут длительно фиксироваться в костях, печени, волосах, коже. Мышьяковая интоксикация в основном проявляется нарастающим снижением кровяного давления, повышением проницаемости стенок сосудов для форменных элементов крови, различными признаками поражения центральной нервной системы вплоть до развития судорожно-паралитического синдрома а также резкими расстройствами обменных процессов. Так, количество мышьяка, превышающее 0,01 мг на 1 л мочи, является достоверным признаком отравления.

Некоторое время назад в печати сообщалось, что в сохранившихся до наших дней волосах Наполеона Бонапарта содержится мышьяк. Это послужило поводом для предположения о его насильственной смерти из-за добавления в пищу яда в малых незаметных дозах. Нейтронно-активационный анализ, подтвердивший характер его накопления в волосах Наполеона, серьезно подкрепляет это предположение.

Кадмий

Чистый кадмий, его соли и кислоты широко применяются в электроплавильном, аккумуляторном электролитическом производстве, при изготовлении красок, люминофоров, а также в ядерных энергетических установках как поглотитель нейтронов. Около 50...60 мг кадмия при приеме внутрь вызывают смертельное отравление. Особо токсичны CdO и CdSO_4 , которые, поступая в организм в виде паров, дыма или пыли, поражают органы дыхания (судорожный кашель, одышка, отек легких), желудочно-кишечный тракт (рвота, понос), печень и почки. При этом нарушается фосфорно-кальциевый и белковый обмен, что, в частности, снижает прочность костей и приводит к выведению белков плазмы через почки (протеинурия).

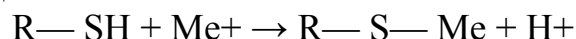
Сурьма

В чистом виде применяется при изготовлении различных сплавов. Окислы сурьмы используются для изготовления огнестойких текстильных материалов, огнеупорных красок, эмали, керамики, а различные ее соли (сульфиты, хлориды) — для окрашивания металлических изделий, вулканизации каучука, производства спичек, в пиротехнике. При обработке кислотами металлов, содержащих сурьму, выделяется ядовитый газ — стибин (SbH_3). Сурьма и ее соединения поступают в организм главным образом через органы дыхания, они могут длительно задерживаться в печени, коже, волосах. Острое отравление проявляется сильным раздражением слизистых оболочек глаз и верхних дыхательных путей, может наблюдаться поражение желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы, печени, почек. Соединения трехвалентной сурьмы, в первую очередь стибин, вызывают поражение крови (анемия), желтуху.

Надо отметить, что одним из источников опасного воздействия названных и других ядовитых металлов на организм человека является все возрастающее загрязнение водоемов промышленными сточными водами. В одном из специальных отчетов Всемирной организации здравоохранения указывается на постоянно увеличивающееся содержание в реках и озерах таких особо ядовитых химических элементов, как мышьяк, кадмий, хром, свинец, ртуть, селен, ванадий. Так, например, одна из наиболее мощных рек Западной Европы — Рейн, протекающая по территории шести государств, давно уже загрязнен, вода ее мало пригодна для питья и хозяйственных целей, а большинство городов, расположенных на берегах этой реки, снабжается подрусловыми водами. Это же можно сказать о Великих озерах и реке Миссисипи в США и о многих других водоемах. Но, пожалуй, в наибольшей степени от загрязнения водоемов сточными водами страдают жители Японии, где экономическая плотность, т. е. отношение выпуска промышленной продукции к площади удобной земли, в 10...12 раз превосходит аналогичный показатель других высокоразвитых стран. В этой стране, в частности, были отмечены массовые ртутные отравления из-за употребления в пищу зараженной рыбы (залив Минамата), а также тяжелые поражения нескольких сотен людей кадмием, который проник в почву и воду (бассейн р. Джинцу) из расположенных поблизости плавильни и шахт. Здесь уместно вспомнить о громадных количествах токсичных веществ, которые проникают в Мировой океан из атмосферы. Подсчеты показывают, что на его поверхность выпадает, в частности, ежегодно до 200 тыс. тонн свинца и 5 тыс. тонн ртути. Это, естественно, приводит к неблагоприятному воздействию на животные и растительные морские организмы. Так, например, в прибрежных водах Скандинавских стран отмечено значительное увеличение содержания ртути (до 1 мг на 1 кг биомассы), что сделало непригодными к употреблению многие виды рыб. Аналогичная ситуация складывается в заливах и морях, омывающих Японские острова, США и другие промышленно развитые страны.

3.3.2. Механизмы действия тиоловых ядов

Каков же общий механизм взаимодействия ядов с сульфгидрильными соединениями? Прежде всего, надо отметить, что в результате реакции ионов металлов с SH-группами образуются слабо диссоциирующие и, как правило, нерастворимые соединения — меркаптиды. При этом одновалентные металлы реагируют по такой общей схеме:



Если металлический ион двухвалентный, то он блокирует одномоментно две SH-группы:

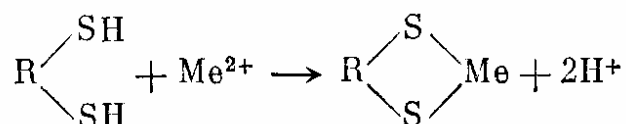


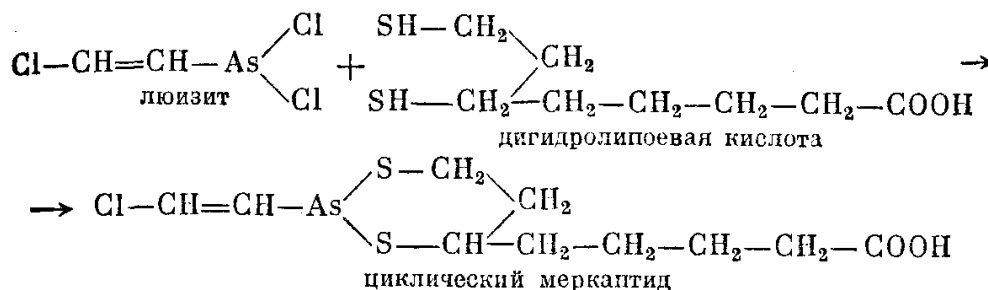
Рис. 3.28. Механизм действия двухвалентных тиоловых ядов

Помимо этого основного способа ингибирования сульфгидрильные группы белков и аминокислот могут легко окисляться. Это чаще всего происходит при их контакте с различными акцепторами электронов (например, с перекисями, хинонами, йодом) и приводит к образованию дисульфидов — веществ типа $R-S-S-R$. Инактивация сульфгидрильных групп может также вызываться рядом органических галоидных соединений посредством необратимого замещения водорода в радикале SH на углеродный радикал с образованием прочной сероуглеродной ($-S-C-$) связи.

Различные тяжелые металлы обладают разным химическим сродством к сульфгидрильным группам. Сильнее всего оно выражено у ртути, трехвалентного мышьяка, серебра, а также у свинца и трехвалентной сурьмы.

В связи с особой токсикологической значимостью реакции образования меркаптидов интересно рассмотреть механизм токсического действия люизита (хлорвинилдихлорарсина) — весьма ядовитого производного трехвалентного мышьяка, синтезированного в Германии и в США в конце первой мировой войны.

Рис. 3.29. Механизм токсического действия люизита



В последующие годы этот яд военной химии продолжал вызывать к себе интерес токсикологов из-за возможности использования его в качестве отравляющего вещества. Вот почему во время второй мировой войны в некоторых странах велись поиски специфического противолуизитного препарата. Такой антидот был создан в Англии в середине 40х годов в лаборатории Питерса. Успешному испытанию препарата предшествовало раскрытие механизма действия люизита. Оказалось, что этот яд наиболее

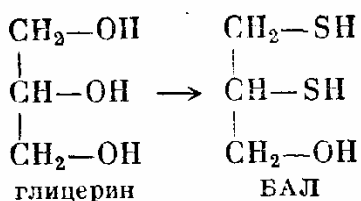
выражено тормозит углеводный обмен, причем особенно уязвимыми являются реакции окислительного декарбоксилирования одного из конечных продуктов распада сахаров в организме — пировиноградной кислоты. Данное звено обмена катализируется пируватоксидазной группой ферментов, важнейшим компонентом (кофактором) которых является дигидролипоевая кислота. При взаимодействии люизита с этим веществом образуется циклический меркапид (см. рис. 3.29).

Можно думать, что блокирование дигидролипоевой кислоты облегчается пространственным соответствием SH-групп в ее молекуле и атомов хлора при мышьяке люизита.

3.3.3. Дитиоловые антидоты

Британский антилюизит

Основываясь на таком механизме действия люизита, естественно предположить, что образование подобного комплекса «яд+рецептор» произойдет и тогда, когда вместо дигидролипоевой кислоты в реакции будет участвовать другой дитиол, т. е. соединение, содержащее 2 близко расположенные SH-группы. Именно из этого исходили Питерс и его сотрудники, когда вели поиск противолуизитного препарата. За его основу они взяли трехатомный спирт глицерин, в молекулу которого вместо двух рядом расположенных гидроксильных групп ввели 2 тиоловые группы. Так был синтезирован 2,3-димеркаптопропанол, получивший название британского антилюизита



(БАЛ):

Рис. 3.30. Структурная формула британского антилюизита

Нетрудно представить, что если в реакции с люизитом вместо дигидролипоевой кислоты будет участвовать 2,3-димеркаптопропанол, то обе его SH-группы вступят в реакцию образования циклического меркаптида. Оказалось, что последний является более прочным соединением, чем комплекс «яд+фермент». Иными словами, в итоге конкуренции за связь с ядом естественного и искусственного блокатора тиоловых групп второй из них оказывается более эффективным средством детоксикации люизита. Но если бы действие антидота реализовалось только по такой схеме, то оно проявлялось бы при наличии в организме лишь свободных молекул яда. На самом деле БАЛ способен разрушать комплекс «яд+рецептор» и тем реактивировать дигидролипоевую кислоту:

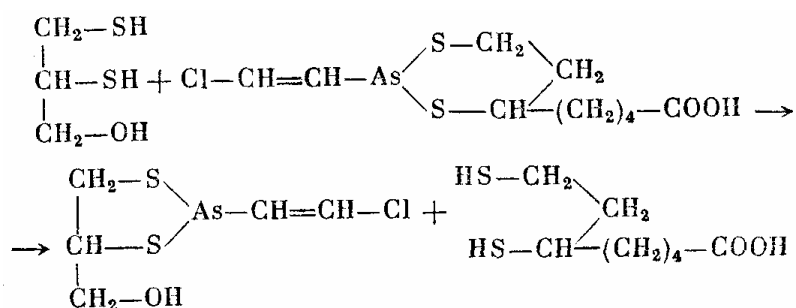
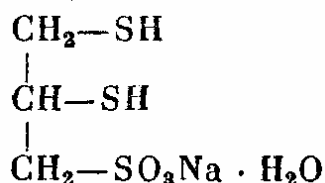


Рис. 3.31. Механизм действия британского антилюизита

Нарастающее образование недиссоциирующего и малотоксичного комплексного соединения «яд+антидот» сдвигает установившееся равновесие между ядом и ферментом в сторону введенного антидота. К тому же необходимо учитывать, что связанный с антидотом яд постепенно выводится из организма через кишечник и почки. Это ценное свойство димеркаптопропанола, которое роднит его с реактиваторами холинэстераз, позволяет бороться с интоксикациями в выраженных их стадиях. Но значение его состоит не только и не столько в антидотных свойствах по отношению к люизиту, интоксикации которым весьма проблематичны. Главное — это способность димемеркаптопропанола обезвреживать многие другие тиоловые яды, с которыми контактирует современный человек. Вот почему приходится считаться и с некоторыми отрицательными сторонами БАЛа как лечебного препарата. Во-первых, небольшая широта терапевтического действия не позволяет его использовать в больших дозах (сотые доли грамма — лечебная доза, десятые доли грамма — токсическая). Во-вторых, плохая растворимость в воде заставляет вводить антидот в специальных масляных растворах, что затрудняет всасывание его в кровь и существенно замедляет лечебное действие. Эти обстоятельства, а также расширяющиеся возможности контакта многих людей с тиоловыми веществами на производстве и в повседневной жизни вызвали необходимость усовершенствования британского антилюизита.

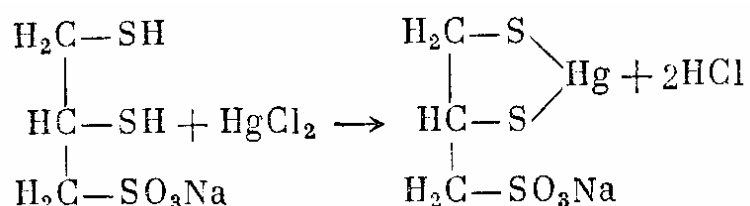


У н и т и о л

Рис. 3.31. Структурная формула унитиола

В начале 50-х годов киевскими токсикологами и химиками под руководством академика А.И. Черкеса и профессора В. Е. Петрунькина был синтезирован и с успехом испытан отечественный препарат унитиол. По своему химическому строению он отличается от БАЛа только тем, что его гидроксил замещен на радикал $-\text{SO}_3\text{Na}$ и молекула подверглась гидратации. Следовательно, унитиол — это 2,3-димеркаптопропансульфонат натрия (см. рис. 3.31).

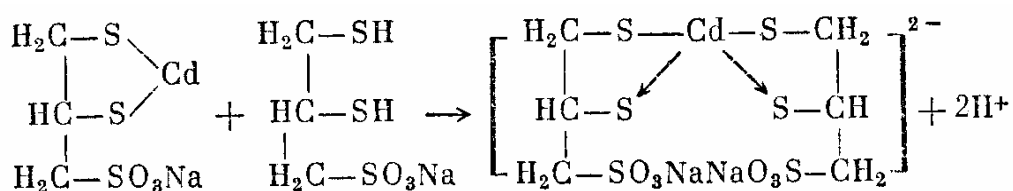
Но именно это небольшое изменение структуры сделала унитиол хорошо растворимым в воде и одновременно значительно усилило его антидотную активность в сравнении с димеркаптопропанолом. Унитиол прочно вошел в арсенал антидотно-лечебных средств, и теперь уже накоплен большой опыт успешного его использования при отравлениях различными соединениями мышьяка, ртути, свинца, кадмия, никеля, хрома, кобальта, ряда радиоактивных элементов. Вот как, например, реагирует унитиол с



сулемой:

Рис. 3.32. Механизм действия унитиола при отравлении сулемой

В известной мере эта реакция может считаться общей схемой детоксикации дитиолами солей и других ядовитых соединений двухвалентных металлов (например, окислов). Такого типа комплексы образуются при взаимодействии эквивалентных количеств унитиола и ионов металла. Однако ртуть, кадмий и другие элементы могут давать и укрупненные комплексы, если соединение «унитиол+ металл» вступает в реакцию с дополнительной



молекулой антидота:

Рис. 3.33. Механизм действия унитиола при отравлении кадмием

Весьма эффективным оказалось применение унитиола при интоксикации ртутьорганическими ядохимикатами, в частности гранозаном, действующее начало которого — этилмеркурхлорид — содержит до 75% ртути. Так, в литературе сообщалось об успешном лечении 6 лиц, отравившихся хлебом из зерна, протравленного этим фунгицидом. В то же время 3 человека с подобной интоксикацией, не лечившихся унитиолом, погибли. Частым источником гранозановых интоксикаций (особенно у детей) становится употребление протравленных семян подсолнечника. Гранозан очень медленно выводится из организма, что, в частности, создает возможности заражения грудных детей через молоко матери.

В разработку антидотных методов лечения и профилактики интоксикаций ртутьорганическими соединениями внесли вклад труды профессора С.И. Ашбея и его сотрудников. Так, ими был успешно применен унитиол в виде аэрозоля с помощью оригинальных аэрозольингаляционных установок. Авторы обосновывают такой метод антидотной терапии тем, что вследствие поступления ртутьорганических ядохимикатов в организм через легкие (при их производстве и применении) последние становятся основным депо этого яда. Вдыхание унитиолового аэрозоля показано и при выполнении работы в условиях возможного воздействия этих веществ на организм (т. е. профилактически), тем более при малейшем подозрении на начинающуюся интоксикацию. Вообще ингаляционный метод введения антидота в организм находит применение также и для лечения и профилактики интоксикаций другими ядами.

И все же, несмотря на многие положительные свойства, унитиол как лечебный препарат не свободен и от недостатков. Многолетний опыт его применения свидетельствует, что при передозировке или повышенной чувствительности к нему организма могут возникнуть головная боль, снижение кровяного давления, появиться сыпь. Кроме того, длительное использование унитиола приводит к усиленному выведению из организма таких микроэлементов, как медь и марганец. Вот почему вполне оправданными стали поиски дитиоловых антидотных средств, которые бы были лишены нежелательного побочного действия.

Димеркаптоянтарная кислота

(сукцимер)

Одним из таких препаратов оказалась димеркаптоянтарная кислота (ДМЯ), синтезированная В. Л. Ниренбург на кафедре органической химии Уральского политехнического института.

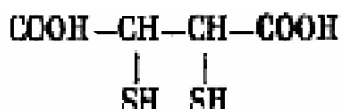


Рис. 3.34. Структурная формула димеркаптоянтарной кислоты

То, что ДМЯ проявляет четко выраженное защитное действие при отравлении животных соединениями мышьяка и ртути, было впервые показано И. Е. Оконишниковой (1962 г.). Наличие двух рядом расположенных SH-групп приводит при ее взаимодействии с тиоловыми ядами к образованию такого же нетоксичного комплекса, какой формировался при использовании унитиола и других подобных антидотов. В последующем антидотные свойства ДМЯ были подтверждены серией убедительных экспериментов, которые, в частности, показали, что она является надежным противоядием при отравлении животных мышьяксодержащими веществами, в том числе лекарственными (новарсенолом и др.). Так, если ДМЯ вводилась не позднее, чем через 2 ч после отравления абсолютно смертельными дозами мышьяковых ядов, то выживало от 80 до 100% подопытных животных. Если ее вводили в организм за 15 мин до отравления, то выживало 100% животных. ДМЯ имеет большую терапевтическую широту и лишена какого-либо нежелательного побочного

действия. При ее применении отмечена большая скорость выведения мышьяка из организма отравленных животных, чем под влиянием унитиола. Как положительное свойство ДМЯ следует отметить, что она включает активный метаболит — янтарную кислоту, активирующую ряд ферментных процессов при интоксикации тиоловыми ядами. Все это позволило рекомендовать ДМЯ в качестве антидота, который в лечебной практике получил новое название — сукцимер.

Липоевая кислота

Как дитиоловый антидот приобретает значение липоевая (тиоктовая) кислота — окисленная форма дигидролипоевой кислоты:

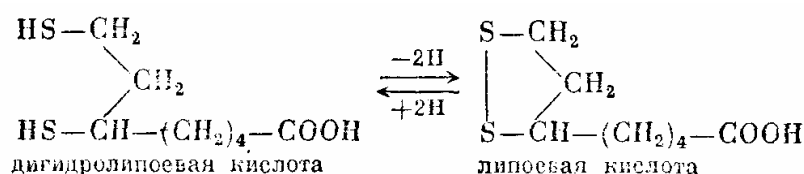
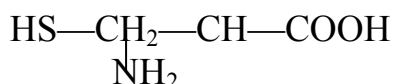


Рис. 3.35. Структурная формула липоевой кислоты

Впервые она была выделена из печени животных в 1951 г. в лаборатории американского исследователя Рида, где в дальнейшем определили ее химическую структуру и синтезировали. В организме (ежедневная потребность в ней — 1...2 мг) липоевая кислота ферментативно быстро восстанавливается в дигидролипоевую кислоту с 2 активными сульфгидрильными группами, обладающими выраженными редуцирующими свойствами. Эксперименты на животных и лечебная практика свидетельствуют об определенной ее эффективности при отравлениях соединениями мышьяка, сурьмы и некоторыми другими подобными ядами. Следует отметить значимость ее как ценного лекарственного препарата при ряде патологических состояний, связанных с нарушением обмена веществ, прежде всего углеводного и жирового, а также при заболеваниях печени. Постоянно присутствуя в крови и тканях организма и являясь «точкой приложения» тиоловых ядов, липоевая кислота на фоне интоксикации может проявлять себя, с одной стороны, как антидот прямого и реактивирующего действия, а с другой (и это важно подчеркнуть) — как заместительный антидот.

Следует остановиться еще на одном антидотном механизме, связанном с использованием сульфгидрильных соединений. Речь идет о специфическом лечении отравлений бромистым метилом (CH_3Br) — одним из широко используемых средств борьбы с вредителями растений: сорняками и грызунами. Будучи очень токсичным для человека и теплокровных животных ядом судорожно-паралитического действия, CH_3Br метилирует различные функциональные группы белков, и в первую очередь $-\text{SH}$, $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$. Попытки использовать БАЛ, унитиол и другие вещества для лечения отравлений бромистым метилом оказались безуспешными. Единственным эффективным препаратом, как было показано в опытах на кроликах и крысах, оказался важный биохимический компонент жизнедеятельности — аминокислота цистеин:



При этом антидотные свойства цистеина связываются с наличием в его молекуле всех тех функциональных групп, которые угнетаются ядом. Эти химические радикалы препарата конкурентно взаимодействуют с активно метилирующим бромистым метилом. Иными словами, в организме цистеин берет на себя метильную группу CH_3Br , тем самым предохраняя от повреждения белковые структуры. Доступность и малая токсичность цистеина дали основание рекомендовать его в качестве антидота для практического применения.

3.3.4. Комплексоны и их антидотное действие

В последние десятилетия наблюдается все возрастающий интерес токсикологов к особому классу химических соединений, получивших название комплексонов (другое их название — хелаты, от *chela* (греч.) — клешня краба (рака)). Отсюда происходит еще один термин — клешнеобразующие агенты). Эти вещества отличаются способностью образовывать прочные водорастворимые комплексы со многими неорганическими катионами, в том числе с тяжелыми металлами. Проникновение комплексонов в самые разнообразные отрасли производства, науки, медицины началось, по-видимому, в конце 30-х годов, когда этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА) была запатентована германской фирмой «И. Г. Фарбениндустри» в качестве средства смягчения воды. Широкие исследования с использованием этих веществ начались у нас и за границей примерно с конца 40-х годов, когда стало ясно, что при их помощи можно ускорить выведение из организма токсичных металлов. Молекулы комплексонов практически не подвергаются расщеплению или какому-либо изменению в биологической среде, что является их важной фармакологической особенностью.

В качестве антидотов среди комплексонов наибольшее распространение получили различные соли ЭДТА, которая имеет такое химическое строение:

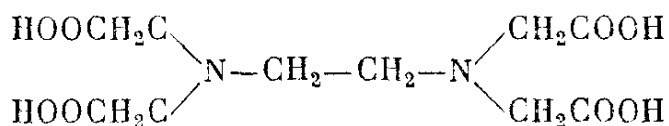


Рис. 3.36. Структурная формула ЭДТА

Как видно из приведенной формулы, ЭДТА — четырехосновная кислота, способная образовывать прочные комплексные соединения со многими металлами. Однако сильнее это свойство проявляется у ее солей — натриевых, кальциевых, кобальтовых и др. Вот как протекает взаимодействие одного из наиболее распространенных комплексонов — тетамина ($\text{CaNa}_2\text{ЭДТА}$) — с ионами свинца:

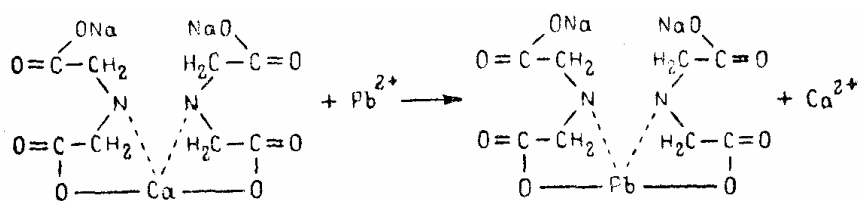


Рис. 3.37. Механизм антидотного

действия тетамина

Из схемы следует, что в образовавшемся хелатном комплексе, как и в исходной соли $\text{CaNa}_2\text{ЭДТА}$, металл (в данном случае Pb^{2+}) связан не только валентными связями с карбоксильными группами, но и координационно — с атомами азота. Связь эта является прочной, она лишает яд присущей ему токсичности. $\text{CaNa}_2\text{ЭДТА}$ хорошо растворим в воде и потому легко выводится из организма через почки. Со времени первого лечебного использования тетамина при свинцовой интоксикации (1952 г.) этот комплексон нашел широкое применение в клинике профессиональных заболеваний и продолжает оставаться незаменимым антидотом свинца и по сей день. Совершенно идентично тетамин обменивает ион кальция на ионы других двухвалентных металлов: ртути, кобальта, кадмия, бария. Он оказывает антидотное действие при введении в организм в виде 5%-ного раствора, основой которого является физиологический раствор хлорида натрия или глюкозы, причем максимальная эффективная доза составляет 2 г препарата в сутки. Этот состав может использоваться и для промывания желудка отравленных с целью связывания яда, еще не всосавшегося в кровь. Очень эффективно применение $\text{CaNa}_2\text{ЭДТА}$ посредством аэроингаляции, когда антидот быстро всасывается и долго циркулирует в крови. Под влиянием аэрозоля $\text{CaNa}_2\text{-ЭДТА}$ у отравленных отмечалось значительное усиление экскреции свинца почками, что свидетельствует о мобилизации металла из тканевых депо и переходе его в плазму крови. Надо, однако, отметить, что в процессе комплексотерапии возможно и некоторое усиление симптомов интоксикации, по-видимому, из-за увеличения обратного всасывания металла из пищеварительного тракта, куда он переходит через желчь и стенку кишечника из плазмы.

Обращает внимание структурное сходство разбираемой реакции с реакциями связывания яда молекулами дитиолов: в обоих случаях образуется замкнутая связь хелатного типа. Вот почему вполне оправдано причисление унитиола и других дитиолов к комплексообразующим антидотам. Но в отличие от соединения «яд + ЭДТА» соединение «яд + дитиол» мало или почти нерастворимо в воде, что уменьшает скорость его выведения из организма.

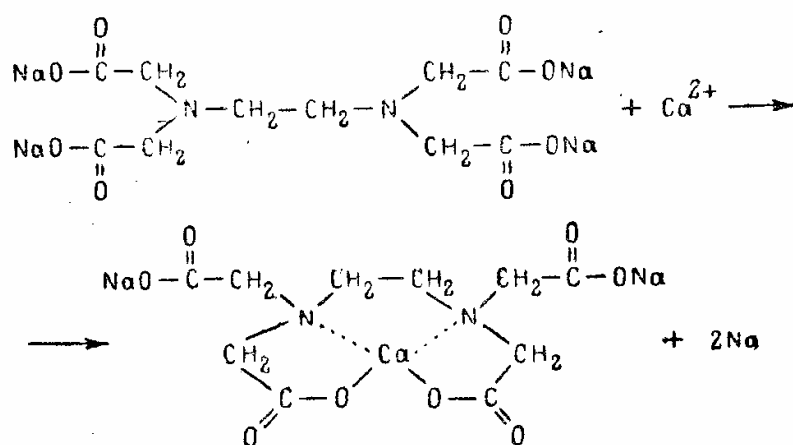


Рис. 3.38. Механизм антидотного действия трилона Б

Помимо $\text{CaNa}_2\text{ЭДТА}$ практическое значение в качестве противоядий имеют и другие соли этилендиаминтетраацетата: CaЭДТА , $\text{Na}_2\text{ЭДТА}$ (трилон Б), $\text{Co}_2\text{ЭДТА}$, а также производное диэтилентриаминпентоуксусной кислоты —

(пентацин). Так, при отравлении кальцием и его соединениями — CaO (негашеная известь), $\text{Ca}(\text{OH})_2$ (гашеная известь), CaC_2 (карбид кальция) — показано применение трилона Б, молекулы которого, присоединяя ионы Ca^{2+} , превращаются в тетацин:

Данные литературы свидетельствуют о значительной антидотной эффективности при свинцовых отравлениях такого комплексобразующего вещества как D-пеницилламина (D-ПАМ), который представляет собою диметилцистеин, т. е. аминокислоту следующей химической структуры (см. рис. 3.39).

Защитное действие D-ПАМ, по-видимому, в первую очередь обуславливается наличием трех близко расположенных функционально активных групп (сульфгидрильной, аминной, карбоксильной). Оказалось, что D-ПАМ особенно хорошо проявляет себя при маловыраженных легких формах отравлений, когда необходим длительный прием препарата внутрь для элиминации металла из организма. Хорошая переносимость отечественного препарата D-ПАМ подтверждается многими авторами. D-ПАМ рекомендуется в течение нескольких недель принимать перорально также после того, когда отравленный будет выведен из тяжелого состояния с помощью инъекций солей ЭДТА. Сравнительный анализ показал значительно более выраженную антидотную эффективность D-ПАМ в сопоставлении с $\text{CaNa}_2\text{ЭДТА}$.

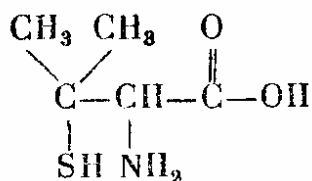


Рис. 3.39. Структурная формула D-ПАМ

Высокой степенью комплексобразования отличается также фитин — сложный органический препарат, представляющий собой смесь кальциевых и магниевых солей инозитфосфорных кислот. Его получают из обезжиренных конопляных жмыхов. По данным профессора Ж. И. Абрамовой фитин полностью защищает животных, отравленных смертельными дозами свинца. При этом он в отличие от солей ЭДТА выводит яд преимущественно через желудочно-кишечный тракт, а не через почки. Фитин — совершенно безвредный лечебный препарат с дневной дозой около 1,5 г; он может быть рекомендован и при отравлении другими ядовитыми металлами, причем для полного выведения яда из организма допускается назначение такой дозы фитина в течение нескольких недель.

3.3.5. Особенности механизма комплексобразования

Антидотное действие комплексонов зависит от прочности образующегося металлокомплекса, что в свою очередь определяется величиной константы устойчивости (или равновесия) соответствующих реакций хелатообразования. Исходя из этой величины, можно установить степень химического сродства отдельных металлов к комплексонам, а значит, и предвидеть возможность связывания ими различных металлов. Так, по возрастающей степени устойчивости комплекса «металл+ЭДТА» металлы располагаются в таком

порядке: Sr, Mg, Ca, Fe^{2+} , Mn, Co, Zn, Gd, Pb, Cu, Hg, Ni. Отсюда следует, что, например, кальциевые соли ЭДТА являются эффективными антидотами при отравлении свинцом и кадмием, так как эти металлы вытесняют из комплексона кальций, имеющий меньшую константу устойчивости с ЭДТА. По той же причине выведение из организма стронция и магния не будет ускоряться кальциевыми солями ЭДТА, а марганца и железа — кобальтовой ее солью. В то же время надо учитывать, что эффективность комплексонов в отношении токсичных металлов зависит не только от прочности образуемого комплекса «металл+хелат» и константы вытеснения металлом кальция, но и от прочности связи извлекаемого металла с биоконкомплексами организма.

Иногда длительное поступление в организм малых количеств ядовитых металлов приводит к фиксации их различными внутренними органами и тканями, вследствие чего их концентрация в крови и моче существенно не повышена. И если имеется подозрение на интоксикацию, то пациенту дают один из комплексонов, что резко увеличивает выведение яда с мочой и указывает на его присутствие в организме. При этом по мере связывания антидотом свободно циркулирующего металла последний постепенно переходит из тканевых депо в плазму крови и затем через почки в мочу. Иными словами, процесс комплексообразования приводит к нарушению установившегося равновесия между ионизированным металлом Плазмы и металлом, содержащимся, например, в эритроцитах, а также в печени, селезенке, костной ткани и др.

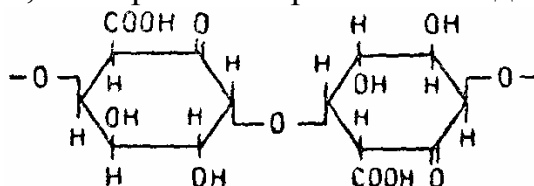
Небезынтересно в связи с этим, что некоторые комплексоны, например тетаин, используются при обследовании яиц, ранее подвергавшихся на производстве воздействию свинца. После длительного перерыва в работе диагностическим показателем наличия у них свинцового депо в организме является выведение металла с мочой (0,35 мг в сутки и более) в результате однократной инъекции комплексона.

Так как комплексоны связывают и ускоряют выведение из организма многих металлов, то по отношению к ним не остаются безучастным и биоэлементы, находящиеся в свободном состоянии (Na, K, Ca и др.) или входящие в состав жизненно важных металлопротеидов. Вот почему введение в организм комплексонов не может повлиять на течение обменных процессов и на действие ряда чужеродных веществ, поскольку их биотрансформация определяется функцией ферментов, молекулы которых включают тот или иной металл. Так, при обследовании 71 человека, соприкасавшегося во время работы со свинцом или ртутью и получавшего тетаин или унитиол с лечебной и диагностической целью, было установлено, что при длительном применении эти препараты резко увеличивают выведение из организма меди и марганца через почки. Эти данные привели к выводу о необходимости дополнительного введения названных жизненно важных микроэлементов с целью восполнения их потерь. С другой стороны, эксперименты свидетельствуют, что некоторое аминополикарбоновые комплексоны (тетаин, пентаин) активируют такие металлопротеидные ферменты, как цитохромоксидаза, каталаза и др. Это связывается со способностью комплексонов изменять валентность атомов железа и других микроэлементов. Между тем, еще в 1956 г. было показано, что

животных можно защитить от смертельной дозы токсина газовой гангрены, вводя им растворы $\text{Na}_2\text{ЭДТА}$ и CaЭДТА . Оказалось, что этот микробный яд есть не что иное, как фермент лецитиназа, который активируется ионами Zn^{2+} и Co^{2+} . Поэтому, связывая эти ионы с помощью комплексонов, удается резко снизить действие токсина.

Вообще надо отметить широкий диапазон возможного влияния хелатообразующих соединений на различные биохимические процессы и физиологические функции. В дальнейшем это будет еще проиллюстрировано примерами из области токсикологии.

В заключение, вкратце необходимо коснуться одного аспекта практического применения комплексонов. Поскольку соли ЭДТА и других аминополикарбоновых кислот не разлагаются в организме, характеризуются большой терапевтической широтой и быстро выводятся почками, отдельные токсикологи рекомендуют применять их и для предупреждения некоторых профессиональных отравлений (например, свинцовых, марганцевых, ртутных). В производственных условиях это возможно посредством вдыхания аэрозолей или приема внутрь таблеток, содержащих антидот. Однако с учетом вероятности развития побочных явлений (нарушение функции почек, связывание кальция сыворотки крови и многих микроэлементов, изменение активности некоторых ферментов и др.) ряд авторов отрицательно относится к профилактическому применению комплексонов. В связи с этим в нескольких лабораториях проводились изыскания таких профилактических средств, которые бы при длительном повседневном применении (в том числе и непосредственно на производстве) не вызывали нежелательных сдвигов в состоянии организма и в то же время обладали выраженным защитным действием. Эти свойства выявлены у пектинов — полимерных веществ пищевого происхождения, который построены в виде цепей со звеньями



следующего строения:

Рис. 3.40. Структурная формула пектинов

Таким образом, каждое из этих звеньев включает 2 молекулы галактуроновых кислот, соединенных гидролизующимися связями. В литературе особенно подчеркивается антидотное значение их карбоксильных групп, которые способны присоединять катионы многих металлов с образованием пектинатов. Кроме того, следует иметь в виду, что пектины — коллоидные вещества с выраженными сорбционными свойствами. Эти физические особенности, по-видимому, в немалой степени определяют их защитное действие при интоксикациях. Теперь уже накопилось достаточно экспериментальных данных, бесспорно свидетельствующих о профилактическом действии пектина при отравлениях тяжелыми металлами. Особенно четко такой эффект проявляется при проникновении в организм свинца, всасывание которого под влиянием пектинов резко тормозится. Для

работающих в контакте с этим металлом О. Г. Архиповой и соавторами была разработана инструкция, согласно которой пектин вводится в организм в виде специально изготовленного мармелада с 5...8%-ным содержанием препарата (по 125 г ежедневно в течение 2...5,5 мес.). При этом одновременно отмечалось увеличение выведения яда главным образом через желудочно-кишечный тракт. Каких-либо побочных явлений и осложнений длительный прием пектина не вызывал. Таким образом, в настоящее время можно говорить об определенных успехах экспериментальной и клинической токсикологии в изыскании и применении лекарственных средств антидотного действия, пригодных как для лечения, так и для предупреждения отравлений тиоловыми ядами. Практическое использование этих средств оказалось особенно результативным при профессиональных интоксикациях соединениями мышьяка, свинца и ртути.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ:

1. Нервная система человека и особенности ее функционирования?
2. Особенности строения и функции нервных клеток?
3. Передача нервного импульса внутри нейрона и по нервным цепям?
4. Свойства ФОС и механизм их действия?
5. Механизм действия антидотов ФОС?
6. Тиоловые яды и механизм их действия?
7. Механизм действия антидотов тиоловых ядов?

ГЛАВА 4

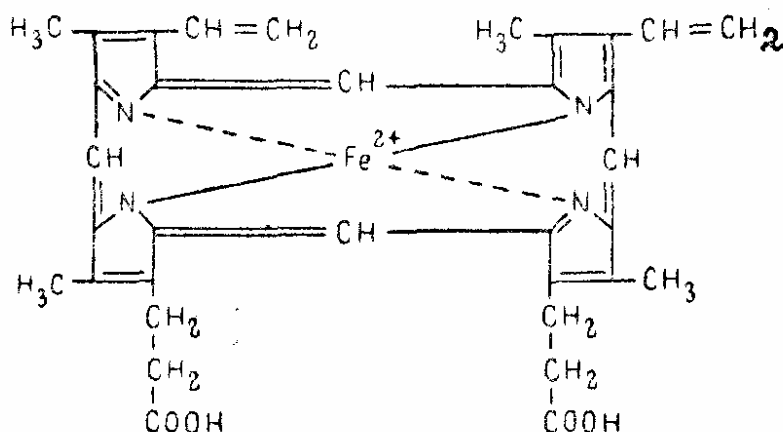
ЯДЫ, НАРУШАЮЩИЕ СНАБЖЕНИЕ ОРГАНИЗМА

КИСЛОРОДОМ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ИНТОКСИКАЦИИ

4.1. ГЕМОГЛОБИН. ЯДЫ И ПРОТИВОЯДИЯ

4.1.1. Гемоглобин

Большое число веществ, используемых в промышленности, в медицинской практике и встречающихся в быту обладает преимущественным действием на гемоглобин — кровяной пигмент, заключенный в эритроцитах и являющийся основным переносчиком кислорода от легких к тканям. Как известно, гемоглобин — сложный протеид, молекула которого построена из 2 частей: простого белка — глобина и простетической части — гема. Гем представляет собою производное протопорфирина и состоит из 4 пиррольных колец, соединенных между собою метиновыми ($=CH-$) группами, с центрально расположенным атомом двухвалентного железа. Одна молекула гемоглобина включает 4 подобных гема и, следовательно, 4 атома железа. А так как кислород в гемоглобине непосредственно фиксируется железом, то такая молекула может, постепенно насыщаясь, присоединить 4 атома кислорода. Поэтому в кровеносном русле одновременно присутствуют восстановленный гемоглобин (Hb_4) и в разной степени окисленный гемоглобин —



оксигемоглобин: Hb_4O_2 , $Hb_4(O_2)_2$, $Hb_4(O_2)_3$, $Hb_4(O_2)_4$.

Рис. 4.1. Структурная формула гема

Содержание гемоглобина в эритроцитах взрослого человека составляет около 750 г, из них 2,6 г приходятся на железо. На протяжении всей жизни в организме идут распад и синтез гемоглобина. Оба процесса связаны с продолжительностью нормального функционирования эритроцитов в кровеносных сосудах, равной 100...120 дням. Гемоглобин, выделяющийся из отслуживших свой срок эритроцитов, затем распадается. Нормальный процесс распада гемоглобина протекает главным образом в печени, при этом за сутки разрушается около 8 г гемоглобина и освобождается 25...26 мг железа, которое, как и другие продукты распада гемоглобина, выделяется из организма в основном через кишечник. Следовательно, для сохранения баланса гемоглобина суточное поступление железа в организм не должно быть меньше 25 мг. (В дальнейшем, как это принято, оксигемоглобин будет обозначаться символом HbO_2 независимо от степени его окисления).

4.1.2. Окись углерода

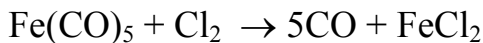
Из всех токсичных веществ наибольшим сродством к гемоглобину обладает окись углерода (CO), или угарный газ, — продукт неполного окисления углерода, образующийся там, где углеродсодержащие вещества сгорают в условиях недостаточного доступа воздуха. Развитие промышленности,

транспорта, механизация сельского хозяйства и возрастающее в связи с этим потребление нефти, газа, угля приводят к тому, что с каждым годом все большее число людей на производстве и в быту подвергается воздействию продуктов горения. Хотя химический состав горючих веществ разнообразен, в число конечных продуктов горения в том или ином количестве всегда входит окись углерода. Окись углерода присутствует в светильном, генераторном, взрывных и выхлопных газах как постоянный компонент. Немало окиси углерода в табачном дыме и других дымах. Отравления окисью углерода возможны, например, в химической промышленности, где она является исходным продуктом синтеза ряда веществ (ацетона, метилового спирта и др.). Надо помнить и об опасном воздействии окиси углерода на человека при неправильной топке печей и при нарушениях правил пользования бытовыми газовыми приборами. Окись углерода обладает выраженными свойствами восстановителя, ее молекула включает 2 ненасыщенные валентности ($=C=O$) и потому может присоединять ряд химических элементов. В этой связи должны быть упомянуты токсичные карбонилы металлов, например соединения окиси углерода с никелем и железом, которые используются в химической промышленности. Поступая в организм, карбонилы выделяют окись углерода:



тетракарбонил никеля

Подобная реакция может протекать и при нагревании карбониллов, в особенности на активированном угле и других пористых материалах, а также при воздействии сильных окислителей, например хлора:



Как это на первый взгляд ни парадоксально, одним из источников окиси углерода является сам человек, организм которого производит и выделяет во внешнюю среду (с выдыхаемым воздухом) за сутки около 10 мл CO. Это так называемая эндогенная, т.е. образующаяся во внутренних средах организма, окись углерода. Многими исследователями было показано, что она отщепляется от молекул гемоглобина при его превращении в желчный пигмент билирубин. (Билирубин имеет линейную структуру, которая формируется вследствие разрыва метиновой связи между двумя расположенными рядом пиррольными кольцами гема. При этом выделяется молекула CO).

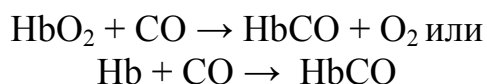
Поскольку билирубин образуется не только из гемоглобина, но и из других металлопротеидов (цитохромов, миоглобина, порфирина и др.), постольку последние также могут быть источником эндогенной CO. Таким образом, окись углерода является продуктом нормального метаболизма и ее выделение человеком в окружающую среду подобно удалению из организма углекислоты, аммиака и других образующихся в процессе обмена веществ химических соединений.

Хотя первые сведения о существовании эндогенной CO появились в литературе в начале XX столетия, только в последние десятилетия этому факту стали придавать существенное значение, что связано, прежде всего, с необходимостью обеспечения нормальной воздушной среды для специалистов, длительно находящихся в герметизированных помещениях (кабина самолета и космического корабля, кессон и т. п.). Именно в таких условиях человек

вынужден вдыхать воздух, в котором накапливается эндогенная окись углерода, и это может стать причиной аутоинтоксикации. Чтобы предупредить такое опасное явление, необходимо использовать специальные приспособления для поглощения окиси углерода.

4.1.3. Механизм токсического действия окиси углерода

Проникая с атмосферным воздухом в легкие, окись углерода быстро преодолевает альвеолярно-капиллярную мембрану, растворяется в плазме крови, диффундирует в эритроциты и вступает в обратимое химическое взаимодействие как с окисленным, так и восстановленным гемоглобином по схеме:



Образующийся патологический комплекс карбоксигемоглобин (HbCO) не способен присоединять к себе кислород. При этом в молекуле гемоглобина CO соединяется с атомами железа (карбонил), вытесняя кислород. Понятно, что одна молекула гемоглобина (точнее, 4 ее гема) может присоединить до 4 молекул CO.

Кровь весьма интенсивно поглощает окись углерода из-за высокого ее химического сродства к гемоглобину. Оказалось, что окись углерода примерно в 250 раз более активно связывается с гемоглобином, чем кислород. Иными словами, в конкуренции за гемоглобин окись углерода имеет выраженное преимущество перед кислородом. Расчет показывает, что при содержании в воздухе 0,07% CO и 21% O₂ количество образующегося в крови HbO₂ становится равным количеству HbCO. Такое равновесие может установиться, если во вдыхаемом человеком воздухе концентрация окиси углерода, близкая к 0,07%, будет поддерживаться в течение многих часов (по некоторым данным, нескольких суток). Вот почему небольшие количества окиси углерода, в том числе эндогенной, могут оказаться опасными при длительном воздействии на организм в замкнутых пространствах. Надо еще иметь в виду, что диссоциация карбоксигемоглобина происходит очень медленно (в 3500 раз медленнее, чем диссоциация оксигемоглобина), и это также способствует его накоплению в крови.

Чем выше концентрация CO в воздухе, тем быстрее достигается опасное для жизни содержание карбоксигемоглобина в крови, составляющее 50% и более по отношению ко всему гемоглобину. Соотношение между количеством в крови HbCO и HbO₂, с одной стороны, и концентрациями CO и O₂ во вдыхаемом воздухе — с другой, принято оценивать с помощью константы Дугласа:

$$K = [\text{HbCO}] \cdot [\text{pO}_2] / [\text{HbO}_2] \cdot [\text{pCO}] \quad (23)$$

Эта величина, которая получила также название коэффициента отравления, показывает, что количество образующегося карбоксигемоглобина прямо пропорционально парциальному давлению кислорода и обратно пропорционально парциальному давлению окиси углерода. С другой стороны, чем больше во вдыхаемом воздухе (и, следовательно, в кровеносном русле) кислорода, тем меньше образуется HbCO и тем быстрее он диссоциирует.

По данным различных авторов, величина K для крови человека колеблется от 204 до 279, т. е. во столько раз скорость образования HbCO превосходит скорость образования HbO_2 . Однако помимо парциального давления интенсивность поглощения кровью окиси углерода зависит также от длительности ее воздействия на организм и величины легочной вентиляции (минутного объема дыхания). В этой связи определенный интерес представляет формула, предложенная Лилюенталем (1946 г.);

$$\% \text{HbCO} = p\text{CO} \cdot t \cdot v \cdot 0,05, \quad (24)$$

где $p\text{CO}$ — парциальное деление окиси углерода, мм рт. ст.;

t — время воздействия в минутах;

v — минутный объем дыхания, т. е. произведение глубины вдоха в литрах на число вдохов за 1 мин.

Итак, механизм действия окиси углерода определяется блокированием дыхательной функции гемоглобина и развитием вследствие этого гемического, или кровяного типа кислородной недостаточности. Но степень интоксикации окисью углерода возрастает в связи с тем, что образовавшийся HbCO тормозит кислородную функцию нормального гемоглобина: в присутствии HbCO реакция диссоциации оксигемоглобина ($\text{HbO}_2 \leftrightarrow \text{Hb} + \text{O}_2$) замедляется и потому еще больше снижается поступление кислорода к клеткам. Вот почему HbCO , уменьшая поглощение кровью кислорода в легких, в то же время затрудняет разгрузку HbO_2 в тканях. По-видимому, в этом следует искать объяснение случаев развития тяжелых интоксикаций при сравнительно небольшом количестве HbCO в крови (до 30%).

Поскольку химическое сродство к двухвалентному железу является основной причиной взаимодействия окиси углерода с гемоглобином, можно полагать, что и другие хромопротеиды, содержащие в своих молекулах ионы Fe^{2+} , должны реагировать с этим ядом. Теперь уже не вызывает сомнений, что такого рода реакции могут в значительной степени влиять на течение интоксикаций. Имеется много экспериментальных данных, показывающих, что острые тяжелые отравления окисью углерода сопровождаются нарушением процессов потребления кислорода клетками. В основе этих нарушений лежит, прежде всего, блокирование ядом железосодержащих ферментов — цитохромов и цитохромоксидазы. Следовательно, при воздействии CO к гипоксии кровяного типа присоединяется тканевая гипоксия, в еще большей степени отягчающая течение интоксикации угарным газом. У отравленного отмечаются признаки нарастающего поражения центральной нервной системы: головная боль, головокружение, нарушение координации движений и рефлекторной сферы, а также ряд сдвигов психической деятельности, напоминающих алкогольное опьянение (эйфория, утрата самоконтроля, нецелесообразные поступки и т.п.). Характерно покраснение кожи пораженных. Когда количество HbCO в крови превышает 50... 60%, развиваются судороги, утрачивается сознание и, если не принять экстренные меры, человек может погибнуть вследствие остановки дыхания и работы сердца.

4.1.4. Кислород как антидот при отравлении СО

Уже из приведенной реакции окиси углерода с оксигемоглобином следует, что повышение в дыхательной среде парциального давления кислорода будет ускорять диссоциацию карбоксигемоглобина и выведение СО из организма. Иными словами, обратимость взаимодействия окиси углерода с гемоглобином позволяет предсказать направление его реактивирования. И хотя здесь эффективным конкурентным антагонистом токсичного агента является естественный и постоянно необходимый организму элемент внешней среды кислород, он с достаточным основанием может быть назван антидотом.

Лечебное действие кислорода при отравлении даже смертельными концентрациями угарного газа поражает своей быстротой: находившийся на грани гибели человек при вдыхании кислорода или кислородно-воздушной смеси уже через несколько минут возвращается к жизни. Особенно эффективна кислородотерапия в сочетании со стимуляцией дыхания, ибо только при полноценном дыхательном акте можно добиться максимального поступления кислорода в организм. Это достигается как с помощью фармакологических средств (лобелин, цититон, коразол и др.), так и различных приемов искусственного дыхания.

Известно, что углекислота является физиологическим возбудителем дыхательного центра — группы нервных клеток продолговатого мозга, управляющих актом дыхания. Вот почему усилить работу легких можно также посредством ингаляций карбогена, который представляет собою углекислотно-кислородную смесь, содержащую от 3 до 7% CO_2 . Ряд токсикологов подчеркивает, что при увеличении в крови парциального давления CO_2 облегчается процесс диссоциации HbCO в эритроцитах и HbO_2 в тканях. Последнее особенно важно, так как тем самым облегчается кислородная функция свободной от яда части кровяного пигмента.

Интересно отметить, что предварительная ингаляция кислорода способствует созданию резистентности организма к окиси углерода. Это очень убедительно демонстрирует следующий опыт. Если одну мышь поместить в литровую колбу, заполненную кислородом, а вторую — в такую же колбу с атмосферным воздухом и в обе колбы ввести по 25 мл окиси углерода, то через несколько десятков секунд можно наблюдать молниеносно протекающую интоксикацию с судорогами и быструю гибель второй мыши, в то время как первая мышь не проявляет никаких признаков отравления в течение длительного времени. Хотя этот опыт впервые был продемонстрирован более полувека назад, до настоящего времени нет достаточно удовлетворительного объяснения его результатов. При дыхании в атмосфере чистого кислорода количество его, растворенное в плазме крови, значительно возрастает, и это, по-видимому, тормозит реакцию образования карбоксигемоглобина: кислород, подобно буферу, каким-то образом защищает гемоглобин от СО. Как бы то ни было, даже кратковременное вдыхание кислорода может способствовать предупреждению интоксикации угарным газом, например когда предстоит выполнение работы в отравленной атмосфере.

Гипербарическая оксигенация при отравлениях окисью углерода

Но наиболее действенным и перспективным при отравлениях окисью углерода надо признать применение кислорода под избыточным давлением. Этот метод лечения с использованием специальных компрессионных камер, получивший название гипербарической оксигенации (ГБО), достаточно хорошо зарекомендовал себя на практике. Каковы же его физиологические обоснования?

Артериальная кровь здорового человека при нормальном барометрическом давлении насыщена кислородом на 96...98%; при этом количество содержащегося в ней кислорода достигает 19,4 объемных процентов (об. %). Иными словами, каждые 100 мл крови транспортируют 19,4 мл кислорода, из которых 19,1 мл приходится на кислород, химически связанный с гемоглобином, и только 0,3 мл — на кислород, растворенный в плазме. Следовательно, в естественных условиях жизнедеятельности поддержание кислородного баланса обеспечивается в организме главным образом гемоглобином, а значение растворенного в плазме кислорода в обменных процессах ничтожно.

Оказалось, что можно резко увеличить транспортную функцию плазмы крови, если повысить во вдыхаемом воздухе парциальное давление кислорода. Это видно из простого расчета по формуле:

$$K = p_{O_2} \cdot a / 100 \quad (25)$$

где K — количество растворенного в плазме кислорода в об. %;

a — содержание в об. % растворенного в плазме кислорода при нормальном (760 мм рт. ст.) барометрическом давлении;

p_{O_2} — парциальное давление кислорода в альвеолярном воздухе в мм рт. ст.

Так, при дыхании в атмосфере чистого кислорода количество его, растворенное в плазме крови, будет $673 \cdot 0,3 / 100 = 2$ об. %.

Если же давление кислорода повысить до одной избыточной атмосферы, то величина K составит $K = (760 + 673) \cdot 0,3 = 4,3$ об. %. При давлении в 2 избыточные атмосферы $K = 6,5$ об. %, т. е. количество растворенного в плазме кислорода возрастает более чем в 20 раз. Именно это позволяет обеспечить нормальный газообмен и тогда, когда блокирован гемоглобин. Более того, количество физически растворенного в плазме кислорода достигает такого уровня, что необходимость в гемоглобине как переносчике кислорода практически отпадает. Это, например, подтверждает поставленный в Голландии весьма демонстративный опыт, о котором было сообщено еще в 1964 г. У поросят выпускали кровь и замещали ее плазмой или кровезаменителем (макродексом). Затем животных помещали в барокамеру, в которой создавались давление кислорода в 2 избыточные атмосферы. Животным обеспечивалось управляемое дыхание и поддержание работы сердца. Оказалось, что в таких условиях можно длительно поддерживать жизнедеятельность практически без гемоглобина, и это еще раз подтвердило

факт усвоения тканями свободного кислорода независимо от способа его доставки к ним.

Еще в 1895 г. Холден показал, что мыши остаются живыми, несмотря на содержание во вдыхаемой смеси смертельной концентрации окиси углерода, если их подвергать воздействию кислорода под давлением 2 атм. В дальнейшем опытами на других животных, в том числе на обезьянах, многими исследователями была подтверждена эффективность ГБО при интоксикациях окисью углерода. В этой связи следует упомянуть поставленные на добровольцах эксперименты, о которых в 1949 г. сообщали американские исследователи Питтс и Пейс. Вначале люди находились в среде с угарным газом до тех пор, пока количество HbCO не достигало 20...30%, после чего их помещали в барокамеру с кислородом под давлением 2,5 атм. В результате была отмечена быстрая диссоциация карбоксигемоглобина.

Вероятно, не случайно первое успешное применение ГБО при отравлении людей окисью углерода связана с практикой глубоководных погружений, при которых, как известно, используются барокамеры высокого давления. И осуществлено это было в нашей стране. В 1958 г. водолазный врач К. М. Рапопорт сообщил о полном выздоровлении 24 лиц, отравленных окисью углерода (в том числе четверых в крайне тяжелом состоянии). Это достигалось воздействием кислорода под повышенным давлением в обычных водолазных декомпрессионных камерах. Давление в них повышалось до 2...4 атм, а время пребывания под максимальным давлением колебалось в зависимости от состояния отравленных от 15 до 45 мин. Автором были получены разительные результаты при лечении лиц, находившихся в безнадежном положении. Эти четверо отравленных пришли в сознание на 19...35-й минуте пребывания под давлением кислорода в 3 атм. В дальнейшем давление в барокамере постепенно (в течение 105 мин) снижалось до атмосферного, и пораженные были выведены из нее в удовлетворительном состоянии. После кратковременного стационарного обследования они выписались из клиники вполне здоровыми. Наблюдение за ними в течение года показало отсутствие каких-либо последствий интоксикации.

Теперь уже число случаев успешного применения ГБО при отравлениях СО исчисляется сотнями. Например, сообщается, что с помощью кислорода под давлением можно добиться полного излечения тяжело отравленного, если даже он находился в бессознательном состоянии до 3,5 ч. Большинство авторов приходят к выводу, что ГБО целесообразно применять и тогда, когда содержание карбоксигемоглобина в крови сравнительно невелико. При этом подчеркивается, что увеличение количества физически растворенного кислорода в плазме крови не единственная причина эффективности ГБО. Следует иметь также в виду, что кислород под избыточным давлением ускоряет диссоциацию HbO_2 .

4.1.5. Другие средства специфического лечения отравлений окисью углерода

В настоящее время имеются лечебные препараты, к которым, может быть, формально в большей степени, чем к кислороду, подходит название «антидот» при их использовании в случае интоксикации СО. В числе таких средств

следует назвать вещества, вступающие в прямое химическое взаимодействие с окисью углерода. Прежде всего, это препараты двухвалентного железа и кобальта. Например, введение отравленному восстановленного железа резко ускоряет удаление СО из организма (в виде соединений FeCO). Тем самым при увеличении в организме внегемоглобинового железа создается своеобразный отвлекающий фактор, с помощью которого эритроциты предохраняются от действия СО. На этом основании А.М. Рашевская и Л. А. Зорина - отечественные специалисты, много работающие в области токсикологии ядов, избирательно действующих на кровь, — считают, что при вынужденном длительном контакте с малыми концентрациями СО надо применять препараты двухвалентного железа с профилактической целью. В частности, они рекомендуют для этого принимать до 5 мл **ферковена** — смеси сахара железа и глюконата кобальта в растворе углеводов (в 1 мл препарата содержится 20 мг железа и 0,09 мг кобальта). По имеющимся данным, $\text{CO}_2\text{ЭДТА}$ также оказывает положительное действие при отравлении СО, химически связывая яд.

Следовательно, практическая токсикология располагает рядом эффективных противоядий при интоксикации одним из самых распространенных ядов — окисью углерода. Однако поиски новых средств борьбы с отравлениями угарным газом продолжаются.

4.1.6. Яды-метгемоглобинообразователи

Существует много веществ, которые выключают гемоглобин из процесса переноса кислорода посредством окисления входящего в состав его молекулы атома железа. Превращение Fe^{2+} в Fe^{3+} лишает гемоглобин способности обратимо связываться с кислородом. Такое изменение химической структуры гемоглобина лежит в основе перехода его в новую форму — метгемоглобин (MtHb). Доказано, что в нормальных условиях жизнедеятельности кровь человека и животных содержит от 1 до 2% MtHb. В отличие от HbO_2 , в котором к атомам Fe^{2+} лабильно присоединен кислород, MtHb, (точнее, атомы Fe^{3+} его молекулы), как полагают большинство исследователей, прочно связывает отрицательно заряженные гидроксильные группы. Естественно, что яды - метгемоглобинообразователи тормозят кислородную функцию гемоглобина и, подобно окиси углерода, вызывают гемическую (кровяную) гипоксию.

В настоящее время известно большое число химических соединений, вызывающих токсические метгемоглобинемии.

Так, профессор М.С. Кушаковский рассматривает следующие 5 групп веществ - метгемоглобинообразователей:

- нитросоединения, в том числе органические (окислы азота, нитриты и нитраты, тринитротолуол);
- аминсоединения (анилин, гидроксиламин, фенилгидразин, аминфенолы и их многочисленные производные, среди которых компоненты красителей, ваксы для обуви);
- окислители (хлораты, перманганаты, хиноны, нафталин);
- окислительно-восстановительные краски (метиленовый синий, крезиловый голубой);

- лекарственные препараты (нитроглицерин, амилнитрит, новокаин, сульфаниламиды, аспирин, барбитураты и др.).

Этот перечень показывает, сколь велика в производственных и бытовых условиях вероятность блокирования кислородпередающей функции крови вследствие образования метгемоглобина. Например, исследования Ф. Н. Субботина показали, что соли азотной кислоты, содержащиеся в питьевой воде, могут вызвать у людей синдром метгемоглобинемии. Серьезную опасность они представляют для детей, как наиболее ранимых. Выяснилось, что такого рода заболевание связано чаще всего с потреблением колодезной воды, богатой нитратами. Источником последних являются аммиачно-селитровые удобрения, попадающие в грунтовые воды и воды открытых водоемов. Поступая в организм, нитраты под влиянием микрофлоры кишечника переходят в нитриты (соли азотистой кислоты), которые всасываются в кровь и превращают большее или меньшее количество гемоглобина в метгемоглобин. Кроме того, известно, что нитраты и нитриты довольно широко используются при обработке мяса в консервном и колбасном производстве. Это также может наносить вред здоровью, прежде всего лицам с сердечнососудистой патологией, заболеваниями органов дыхания и страдающим малокровием, т. е. живущим и без того на пределе кислородного обеспечения. Вот почему вопрос о необходимости исключения солей азотной и азотистой кислот из состава пищевых продуктов приобретает все большую актуальность. Ряд летучих веществ пищевого происхождения, образующихся, например, при кулинарной обработке лука, чеснока, хрена и редьки, также являются метгемоглобинообразователями. Так, обследование работников столовых выявило у 33% из них повышение уровня метгемоглобина до 6,5%.

При остро протекающих тяжелых метгемоглобиновых отравлениях возникает резкая головная боль, головокружение, тошнота, рвота, оглушенность, затемнение или даже потеря сознания. Отмечается серо-синяя окраска слизистых оболочек и кожи, увеличиваются размеры печени. Кровь отравленных приобретает шоколадно-бурый цвет, в ней определяется метгемоглобин, количество которого прямо пропорционально тяжести интоксикация. При такой степени отравления оно достигает 60...70% по отношению ко всей массе гемоглобина. При этом из-за дефицита насыщения крови кислородом показатель ее артериовенозной разницы по кислороду уменьшается. В то же время надо учитывать впервые установленный в нашей стране факт снижения скорости диссоциации HbO_2 в кровеносных капиллярах при наличии в крови большого количества MtHb (подобно тому, что наблюдается в присутствии HbCO). Это снижение может быть при тяжелых отравлениях значительным (почти в 2 раза) и существенно отягчать состояние отравленных.

Каковы же современные взгляды на возможности специфического воздействия на интоксикации метгемоглобинообразователями? Теоретически можно предположить, что если образование метгемоглобина является в основном результатом воздействия на кровь окислителей, то их химические антагонисты — восстановители — должны реактивировать видоизмененный ядом кровяной пигмент.

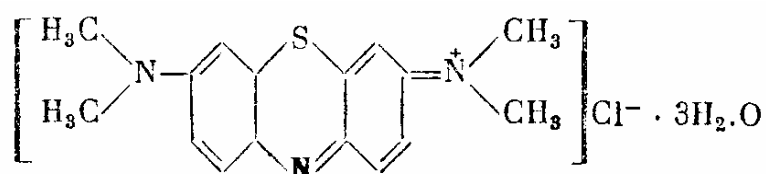
И действительно, реальное значение в качестве противоядий здесь приобрели вещества с противоокислительными свойствами, получившие общее название антиоксидантов.

4.1.7. Восстановители гемоглобина

Глюкоза. Одним из наиболее изученных средств такого рода считается глюкоза. Рядом отечественных и зарубежных исследователей показано ее благотворное влияние на процесс восстановления гемоглобина (деметгемоглобинизацию). Так, в опытах на собаках установлено, что при одновременном введении в организм глюкозы и большой дозы анилина в крови почти не определяется MtHb, в то время как у контрольных животных наблюдалась выраженная метгемоглобинемия. Весьма интересными были опыты с птицами, у которых в норме определяется очень высокий уровень сахара в крови. Оказалось, что у них кровяной пигмент почти не окисляется при воздействия таких сильных метгемоглобинообразователей, как амидо-и нитросоединения бензола. Однако если концентрацию сахара в крови у птиц снизить введением инсулина, то при тех же условиях опыта наблюдается ускорение образования метгемоглобина.

Механизм восстановления метгемоглобина глюкозой объясняют по-разному. Со времени классических работ Варбурга, А. И. Баха и других ученых, установивших биохимические закономерности окислительно-восстановительных процессов, известно, что глюкоза, окисляясь в организме, становится сильным восстановителем, в том числе и по отношению к гемоглобину. Такому действию глюкозы способствуют, в частности, ферментативные реакции дегидрирования при ее распаде в организме. Следовательно, и само восстановление метгемоглобина в гемоглобин в конечном счете — ферментативный процесс. С другой стороны, антидотное действие глюкозы усиливается защитными свойствами ее метаболита — глюкуроновой кислоты. Увеличение последней в организме усиливают нейтрализацию метгемоглобинообразующих ядов и токсичных продуктов их превращений (например, путем образования парных фенолглюкуроновых кислот). Хотя деметгемоглобинизирующее действие глюкозы само по себе не оспаривается, ряд исследователей обращают внимание на то, что для восстановления метгемоглобина со скоростью, на которую способны соответствующие ферменты эритроцитов, достаточно глюкозы, постоянно растворенной в крови. Поэтому, согласно данной точке зрения, повышение концентрации глюкозы в крови не может существенно изменить течение естественного процесса деметгемоглобинизации. Тем не менее, в практическом плане следует учитывать, что в современных токсикологических руководствах глюкоза продолжает официально значиться в числе средств, активно восстанавливающих метгемоглобин.

Метиленовый синий. Вторым веществом, которое принято рассматривать как антидот при токсических метгемоглобинемиях, является метиленовый



синий:

Рис. 4.2. Структурная формула метиленового синего

Оказалось, что это соединение обладает высоким окислительно-восстановительным потенциалом. Присоединяя 2 атома водорода, метиленовый синий восстанавливается, а восстановленная его форма в присутствии кислорода окисляется метгемоглобином. При этом последний, в свою очередь, восстанавливается в гемоглобин. Тем самым в крови создается равновесие между восстановленной и окисленной формами метиленового синего, с одной стороны, и гемоглобином и метгемоглобином — с другой. Равновесие это возникает при появлении в крови уже небольших количеств метгемоглобина. Вот почему на фоне метгемоглобиновой интоксикации (как показывает клинический опыт) малые дозы метиленового синего (50 мг) будут способствовать восстановлению метгемоглобина, в то время как в больших дозах (250...300 мг) это вещество, наоборот, становится метгемоглобинообразователем.

Механизм восстанавливающего действия метиленового синего на $MtHb$ многие исследователи связывают также с обменом в организме сахаров, и, в частности, с усилением окисления их метаболита — молочной кислоты — с превращением ее в пировиноградную кислоту. Эта реакция сопровождается гидрированием метиленового синего, который в свою очередь окисляется метгемоглобином. Надо, однако, отметить, что у метиленового синего, как антидота, есть и отрицательные свойства. Самое опасное из них (и, к счастью, редко наблюдаемое) — внутрисосудистый гемолиз, т. е. разрушающее действие на эритроциты, что приводит к выходу из них гемоглобина и растворению его в плазме крови.

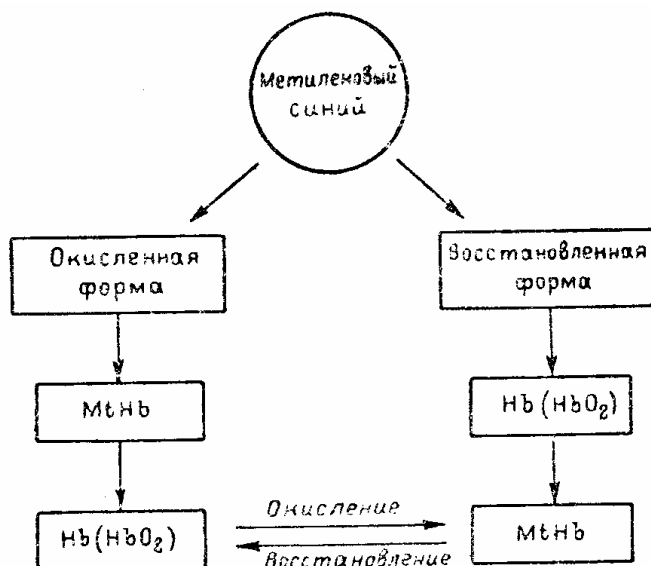
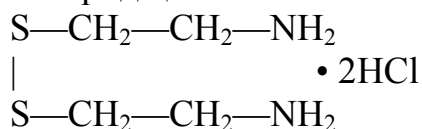


Рис. 4.3. Схема разнонаправленного действия метиленового синего на гемоглобин

Возможны также у отдельных людей и нарушения со стороны центральной нервной системы, сердца, легких. Все это, конечно, снижает значение метиленового синего как лечебного препарата и не позволяет применять его в течение длительного времени.

Сульфгидрильные соединения. Поскольку ни глюкоза, ни метиленовый синий не могут считаться достаточно приемлемыми восстановителями гемоглобина, вполне оправданными стали поиски антидотов такого типа действия среди других противоокислительных веществ. И здесь определенный успех был достигнут при изучении ряда органических соединений, содержащих SH-группы. Так, в лаборатории профессора М. С. Кушаковского было показано, что β -меркаптоэтиламин или цистеамин ($\text{HS—CH}_2\text{—CH}_2\text{—NH}_2\cdot\text{HCl}$), и ряд других меркаптосоединений (например, вещество строения $\text{HS—CH}_2\text{—CH}_2\text{—OH}$) обладают способностью активно вмешиваться в ферментативные реакции восстановления метгемоглобина. Это же можно сказать и о многих аминокислотах, а также о метилированных производных цистеамина (N-диметилцистеамин) и цистамина (N — N'-тетрадиметилцистамина). Важным свойством некоторых из названных веществ является их способность предупреждать образование метгемоглобина. Практически наиболее ценным сульфгидрильным антидотом оказался гидрохлорид цистамина:



который к тому же заметно препятствует гемолизу.

Так как при метгемоглобиновых интоксикациях, как и при отравлении окисью углерода, блокируется кислородная функция крови, то логично предположить, что увеличение содержания кислорода в плазме даже при высокой концентрации метгемоглобина дает основание надеяться на благоприятный исход отравления. Очень убедительно в экспериментах на морских свинках это показали Б. Р. Гланц и В. Д. Тоикоппий. Помещая животных, отравленных смертельными дозами нитрита натрия, в барокамеру с чистым кислородом под давлением 2 избыточные атмосферы на 2 ч, исследователи добивались 100 %-ного их выживания. При этом они обнаружили, что, хотя кислород под давлением не оказывает прямого влияния на процесс нормализации гемоглобина, время кислородной компрессии достаточно для сохранения жизнедеятельности организма до момента начала спонтанного восстановления метгемоглобина. Эти и другие подобные эксперименты свидетельствуют о важности экстренного введения в организм больших количеств кислорода при отравлении метгемоглобинообразующими ядами.

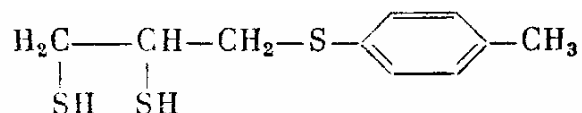
4.1.8. Гемолитические яды и меркапид (антарсин)

Остановимся еще на одной группе веществ, блокирующих кислородпередающую функцию крови. Это гемолитические яды, действие которых, как уже отмечалось, приводит к выходу гемоглобина из эритроцитов в плазму крови.

В настоящее время процесс гемолиза рассматривается, с одной стороны, как следствие разрушения ядами оболочки эритроцитов, в частности, посредством ингибирования сульфгидрильных групп белков эритроцитарных мембран, а с другой — изменений в сложной цепочке ферментных процессов, лежащих в основе поддержания целостности структуры красных кровяных

телец. Внеэритроцитарный гемоглобин теряет способность связываться с кислородом; при этом он частично превращается в желчные пигменты и другие, близкие к ним по строению, продукты, а частично выводится из организма через почки. Чем интенсивнее гемолиз, тем меньше гемоглобина задерживается в организме и тем больше его переходит в мочу. Эта последнее явление, именуемое гемоглобинурией, — один из характерных и грозных признаков внутрисосудистого гемолиза.

Существует немало веществ, вызывающих гемолиз. Это и некоторые гидразинпроизводные, например фенилгидразин ($\text{C}_6\text{H}_5\text{—NH—NH}_2$ и бертолетова соль KClO_3) и отдельные медикаментозные средства (сульфаниламиды, хинин, фенацетин и др.). (Однако наиболее типичным гемолитическим ядом считается мышьяковистый водород (AsH_3), который образуется в производственных условиях как побочный продукт воздействия технических кислот на различные материалы, содержащие мышьяк. Будучи бесцветным тяжелым газом AsH_3 проникает в организм, главным образом через легкие, при этом значительная часть яда подвергается окислению и переходит в элементарный мышьяк и его окислы, которые можно обнаружить в крови и внутренних органах. Как сильный восстановитель AsH_3 взаимодействует с кислородсодержащими макромолекулами организма, прежде всего с



оксигемоглобином. После скрытого периода продолжительностью 3...5 ч в крови отравленного уменьшается количество эритроцитов, возникают такие опасные симптомы, как торможение мочеотделения из-за поражения почек, расстройство функции печени, падение кровяного давления. Многие годы поиски антидота при отравлении AsH_3 были безуспешны. В начале 70 годов совместный труд киевских токсикологов и химиков увенчался созданием отечественного препарата антарсина (2,3-димеркаптопропил-*n*-толилсульфида) — эффективного антидота мышьяковистого водорода:

Рис. 4.4. Структурная формула антарсина

В последующем он получил новое название — мекаптид. В основе молекулярного механизма действия мекаптида лежит сложный, до конца еще не изученный биохимический процесс. Уже при первом взгляде на химическую структуру мекаптида (сульфгидрильное соединение) возникает вопрос, каким образом проявится его антидотный эффект, если он не будет вступать в прямую реакцию с восстановителем, каким является AsH_3 . Здесь предполагается 2 возможности. Во-первых, это прямая реакция мекаптида с мышьяком или его окислами, образовавшимися: из AsH_3 в организме. В результате такой реакции возникает нетоксичный комплекс «мекаптид—арсин» по той же схеме, по какой взаимодействуют другие дитиолы с мышьяком. Во-вторых, допускается, что в результате окислительных превращений молекула антидота может видоизменять свое строение с образованием соединений, содержащих дисульфидные группы. Последние, как подчеркивают И. Г. Мизюкова и В. Е. Петрунькин, выступают в роли окислителей мышьяковистого водорода. В результате образуются продукты его окисления с последующим превращением их

в малотоксичные вещества — циклические тиоарсениты, быстро выводящиеся из организма через почки. Названные авторы отмечают интересный факт: применение унитиола не только не тормозит развития интоксикации мышьяковистым водородом, но и может (особенно в начальном периоде отравления) усиливать его действие. Это связывается с тем, что как восстановитель унитиол препятствует окислению AsH_3 , и, кроме того, он не может проникнуть в эритроциты. В то же время унитиол рекомендуется применять в более поздние сроки отравления мышьяковистым водородом (на 5...7-е сутки). Тогда окисление яда естественным путем или под влиянием мекаптида в основном заканчивается, и унитиол ускоряет выведение мышьяка из организма посредством описанных ранее химических реакций.

4.2. ЦИАНИДЫ И АНТИЦИАНИДЫ

4.2.1. Синильная кислота и другие цианиды

До настоящего времени важнейшим представителем цианидов считается синильная кислота (HCN). Эта легкая летучая жидкость с характерным запахом горького миндаля является весьма сильным ядом: в количестве 0,05 г она уже вызывает у человека смертельное отравление. Полученная впервые в чистом виде в 80-х годах XVIII столетия шведским фармацевтом и химиком Карлом Шееле синильная кислота и теперь привлекает к себе пристальное внимание многих специалистов. Цианистые соединения использовались уже в древние времена, хотя, конечно, их химическая природа тогда не была известна. Так, древнеегипетские жрецы умели изготавливать из листьев персика эссенцию, которой они умерщвляли провинившихся людей. В Париже, в Лувре, на рулоне папируса имеется предостерегающее изречение: «Не произносите имени Иао под страхом наказания персиком», а в храме Изиды найдена надпись: «Не открывай — иначе умрешь от персика». Сейчас мы знаем, что действующей составной частью здесь явилась синильная кислота, образующаяся в процессе ферментативных превращений некоторых веществ растительного происхождения. Ряд выдающихся химиков прошлого изучали строение, способы производства и использования цианидов. Так, в 1811 г. Гей-Люссак впервые показал, что синильная кислота представляет собою водородное соединение радикала, состоящего из углерода и азота, а Бунзен в середине XIX в. разработал метод промышленного получения цианида калия. Прошло уже много лет с тех пор, когда цианид калия и другие цианиды имели значение как средства преднамеренных отравлений и когда к этим быстродействующим ядам особый интерес проявляли судебно-медицинские эксперты. Истории известны случаи применения цианидов для массового поражения людей. Например, французская армия использовала во время первой мировой войны синильную кислоту в качестве отравляющего вещества, в гитлеровских лагерях уничтожения фашисты применяли ядовитые газы циклоны (табун), американские войска в Южном Вьетнаме использовали против населения токсичные органические цианиды (газы типа CS). Известно также, что в США длительное время применяется смертная казнь посредством отравления осужденных парами синильной кислоты в специальной камере.

Благодаря высокой химической активности и способности взаимодействовать с многочисленными соединениями различных классов цианиды широко применяются во многих отраслях промышленности, сельского хозяйства, в научных исследованиях, и это создает немало возможностей для интоксикаций. Так, синильная кислота и большое число ее производных используются при извлечении благородных металлов из руд, при гальванопластическом золочении и серебрении, в производстве ароматических веществ, химических волокон, пластических масс, каучука, органического стекла, стимуляторов роста растений, гербицидов. Цианиды применяются также в качестве инсектицидов, удобрений и дефолиантов. Синильная кислота выделяется в газообразном состоянии при многих производственных процессах, а также образуется при контакте цианидов с другими кислотами и влагой. Могут быть и отравления цианидами вследствие употребления в пищу большого количества семян миндаля, персика, абрикоса, вишни, сливы и других растений семейства розоцветных или настоек из их плодов. Оказалось, что все они содержат гликозид амигдалин, который в организме под влиянием фермента эмульсина разлагается с образованием синильной кислоты, бензальдегида и 2 молекул глюкозы:

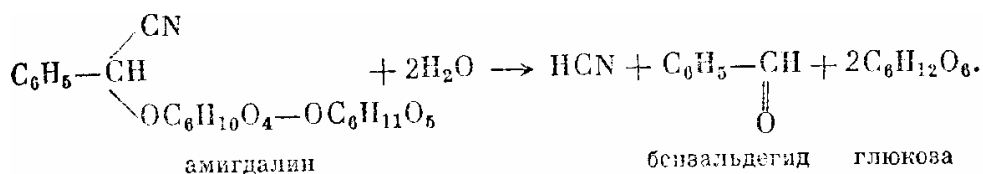


Рис. 4.5. Гидролиз амигдалина

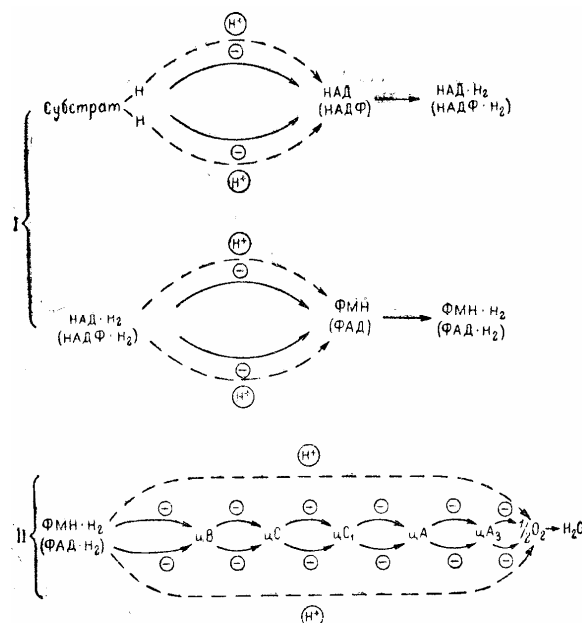
Наибольшее количество амигдалина содержится в горьком миндале, в очищенных зернах которого его около 3%. Несколько меньше амигдалина (до 2%) в сочетании с эмульсином содержится в семенах абрикоса. Клинические наблюдения показали, что гибель отравленных наступала обычно после употребления в пищу около 100 очищенных семян абрикоса, что соответствует примерно 1 г амигдалина. Подобно амигдалину отщепляют синильную кислоту такие растительные гликозиды, как линамарин, находящийся в льне, и лауроцеразин, содержащийся в листьях лавровишневого дерева. Весьма много цианистых веществ в молодых бамбуках и их побегах (до 0,15% сырой массы). В животном мире синильная кислота встречается в секрете кожных желез тысяченожек (*Fonturia gracilis*).

Токсичность цианидов для различных видов животных различна. Так, высокая резистентность к синильной кислоте отмечена у холоднокровных, в то время как многие теплокровные животные весьма к ней чувствительны. Что касается человека, то, по-видимому, он более устойчив к действию синильной кислоты, чем некоторые высшие животные. Это подтверждает, например, опыт, поставленный с большим риском для себя известным английским физиологом Баркрофтом, который в специальной камере вместе с собакой подвергался воздействию синильной кислоты в концентрации 1:6000. Опыт продолжался до тех пор, пока собака не впала в коматозное состояние и у нее не появились судороги. Экспериментатор в это время у себя не отмечал каких-либо

признаков отравления. Лишь спустя 10...15 мин после извлечения из камеры погибающей собаки у него отмечалось нарушение внимания и тошнота. Имеется немало данных, свидетельствующих об образовании цианидов в организме человека в физиологических условиях. Цианиды эндогенного происхождения обнаружены в биологических жидкостях, в выдыхаемом воздухе, в моче. Считается, что нормальный их уровень в плазме крови может достигать 140 мкг/л. В связи с этим должен быть упомянут и витамин B_{12} (цианокобаламин), который, как известно, является фактором роста, необходимым организму для нормального кроветворения и функционирования нервной системы, печени и других органов. По химической структуре витамин B_{12} — сложное полициклическое соединение с атомом кобальта в центре молекулы, к которому присоединена CN- группа.

4.2.2. Механизм биологического действия цианидов

Цианиды могут проникать во внутренние среды организма с отравленной пищей и водой, а также через поврежденную кожу. Очень опасно ингаляционное воздействие летучих цианидов, прежде всего синильной кислоты и хлорциана. Еще в 60-х годах XIX столетия обратили внимание на то, что венозная кровь, оттекающая от тканей и органов отравленных цианидами животных, приобретает алый, артериальный цвет. В дальнейшем было показано, что в ней содержится примерно столько же кислорода, сколько и в артериальной крови. Следовательно, под воздействием цианидов организм

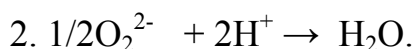
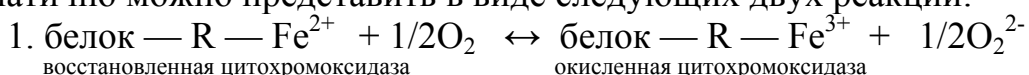


теряет способность усваивать кислород. Почему же это происходит? Ответ на этот вопрос был получен в Германии в конце 20-х годов в работах Отто Варбурга, который установил, что, проникая в кровеносное русло, цианиды очень скоро оказываются в клеточных структурах, прежде всего в митохондриях, где протекают ферментативные процессы тканевого окисления (потребления клетками кислорода). Как видно из рис.6.6, первое звено этих процессов включает отщепление водорода от окисляющегося субстрата. При этом каждый атом водорода разделяется на протон и электрон.

Рис. 4.6. Схема процесса клеточного окисления

НАД (никотинамидадениндинуклеотид) и НАДФ (никотинамидадениндинуклеотидфосфат) — коферменты дегидрогеназ; ФМН (флавинмонопнуклеотид) и ФАД (флавинадениндинуклеотид) — коферменты флавиновых ферментов; цВ, цС, цС₁, — цитохромы; цА₃ — цитохромоксидаза.

Данная часть окислительных реакций в клетках катализируется ферментами из группы дегидраз, а также так называемым флавиновым (желтым) ферментом Варбурга. Второе звено клеточного окисления состоит в переносе электронов на кислород, что делает возможным его взаимодействие с атомами активированного водорода (протонами) и приводит к образованию одного из важнейших конечных продуктов окисления — молекулы воды. Это звено окислительных реакций функционирует благодаря особой группе ферментов — цитохромам и цитохромоксидазе, содержащих атомы железа переменной валентности. Именно такое их химическое свойство является источником электронов, присоединяющихся к кислороду. Как следует из приведенной схемы, электроны последовательно переходят от одного цитохрома к другому, от них к цитохромоксидазе, а затем на кислород. По образному выражению, «цепочка цитохромов подобна цепочке баскетболистов, передающих мяч (электрон) от одного игрока к другому, неумолимо приближая его к корзине (кислороду)». Этот конечный этап клеточного окисления схематично можно представить в виде следующих двух реакций:



Оказалось, что синильная кислота, точнее CN-ион, вследствие особого химического сродства к трехвалентному железу избирательно (хотя и обратимо) взаимодействует с окисленными молекулами цитохромоксидазы. Тем самым тормозится течение нормального процесса тканевого дыхания. Таким образом, блокируя один из железосодержащих дыхательных ферментов, цианиды вызывают парадоксальное явление: в клетках и тканях имеется избыток кислорода, а усвоить его они не могут, так как он химически неактивен. Вследствие этого в организме быстро формируется патологическое состояние, известное над названием тканевой, или гистотоксической, гипоксии, что проявляется удушьем, тяжелыми нарушениями работы сердца, судорогами, параличами. При попадании в организм несмертельных доз яда дело ограничивается металлическим вкусом во рту, покраснением кожи и слизистых оболочек, расширением зрачков, рвотой, одышкой и головной болью. С другой стороны, если животный организм адаптирован к низкому уровню кислородного обмена, то его чувствительность к цианидам резко снижается. Выдающимся русским фармакологом Н.П. Кравковым в начале XX века был установлен любопытный факт: во время зимней спячки ежи переносят такие дозы цианида калия, которые во много раз превосходят смертельные. Стойкость ежей к цианидам Н.П. Кравков объяснял тем, что в условиях зимней спячки при низкой температуре тела потребление кислорода значительно снижено и животные лучше переносят торможение его усвоения клетками. Однако не весь яд, попавший в организм, взаимодействует с дыхательными

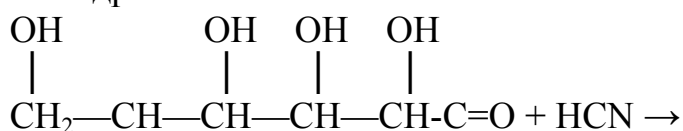
ферментами. Некоторое его количество выделяется в неизменном виде с выдыхаемым воздухом и подвергается детоксикации с образованием в крови безвредных продуктов за счет реакций с сахарами, соединениями, содержащими серу, и кислородом. Вероятно, именно данное обстоятельство определяет отсутствие у синильной кислоты и других цианидов выраженных кумулятивных свойств. Иными словами, когда эти яды действуют в субтоксических дозах, организм справляется с ними самостоятельно, без вмешательства извне. Так, если концентрация синильной кислоты во вдыхаемом воздухе не превышает 0,01...0,02 мг/л, то она оказывается практически безопасной в течение нескольких часов. Увеличение концентрации яда только до 0,08—0,1 мг/л уже опасно для жизни из-за истощения защитных механизмов обезвреживания цианидов.

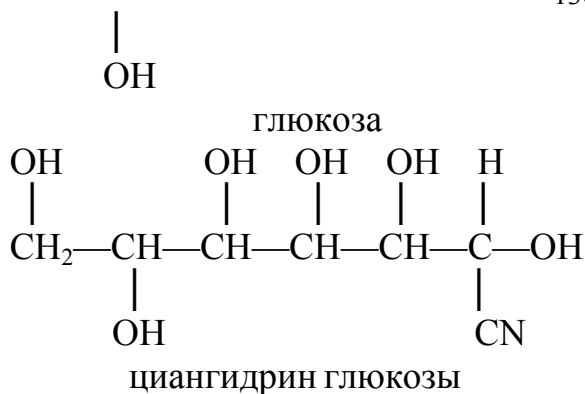
Способность CN-ионов обратимо тормозить тканевое дыхание и тем понижать уровень обменных процессов неожиданно оказалась весьма ценной для профилактики и лечения радиационных поражений. Это связано с тем, что в механизме повреждающего действия ионизирующих излучений на клеточные структуры ведущую роль играют продукты радиолиза воды (H_2O_2 , HO_2 , O , OH и др.), которые окисляют многие макромолекулы, в том числе ферменты тканевого дыхания. Цианиды, обратимо блокируя эти ферменты, защищают их от действия этих биологически активных веществ, образующихся под влиянием радиации. Иными словами, комплекс «цианид— фермент» становится относительно устойчивым к облучению. После лучевого воздействия он диссоциирует вследствие понижения концентрации CN-ионов в биофазе из-за обезвреживания их в крови и выделения из организма. В качестве цианидного радиозащитного средства наибольшее распространение получил амигдалин. Любопытно, что еще в конце 40^х годов XX века в опытах на нескольких видах животных было установлено противолучевое (как лечебное, так и профилактическое) действие окиси углерода. Экспериментальные данные свидетельствуют, что радиозащитное значение имеет блокада окисью углерода гемоглобина, а не ингибирование ею ферментов тканевого дыхания. По-видимому, при этом сказывается общее снижение уровня кислородного обмена, что в свою очередь уменьшает образование названных кислородсодержащих радикалов. Однако на практике это свойство окиси углерода не используется, так как проявляется оно при высокой концентрации карбоксигемоглобина.

4.2.3. Антицианиды

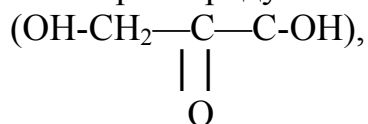
Сахар и сера обезвреживают цианиды

В конце XIX века было подмечено, что сахар способен обезвреживать цианиды. Однако это явление не подвергалось химической оценке до 1915 г., когда немецкие химики Рупп и Гольце показали, что глюкоза, соединяясь с синильной кислотой и другими цианидами, образует нетоксичное соединение — циангидрин:





Некоторые продукты окисления глюкозы, например диоксиацетон:

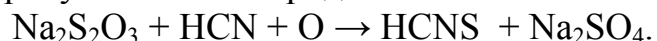


также способны образовывать циангидрины. Особенно активно эта реакция протекает при профилактическом использовании сахаров. Не случайно поэтому при опасности контакта с цианидами с давних пор рекомендуется держать за щекой кусочек сахара. В этой связи нельзя не вспомнить совершенное в Петрограде в декабре 1916 г. убийство Распутина, которого, как известно, вначале пытались отравить цианидом калия, примешанным к кремовым пирожным и портвейну. Однако яд не подействовал, что в последующем с достаточным основанием связали с защитными свойствами сахара, содержавшегося в пирожных и вине. Небезынтересно, что особое внимание на этот эпизод обратили французские военные химики, у которых были свои причины следить за всем, что относилось к действию цианидов: именно тогда во Франции усиленно разрабатывались способы применения синильной кислоты на войне.

В настоящее время в качестве циангидринообразующих антидотов реальное значение имеют водные растворы глюкозы (5%, 40%-ные), вводимые в экстренных случаях внутривенно. Но глюкоза и другие сахара реагируют только с ядом, циркулирующим в крови. Поскольку в крови постоянно растворено определенное количество сахара (800...1200 мг/л, или 4,4...6,5 ммоль/л), возможно обезвреживание медленно поступающих небольших доз цианидов и без дополнительного введения сахара в организм. В то же время яд, связавшийся с клеточными структурами, уже недостижим для сахаров. К тому же реакция образования циангидринов протекает медленно. Все это требует применения более эффективных противоядий.

Как уже отмечалось, при попадании в организм небольших количеств цианидов в крови образуются безвредные их соединения с серой, получившие название роданидов. Этот естественный способ детоксикации, открытый в 90-х годах XIX века, реализуется за счет наличия в организме веществ, способных отщеплять серу. Например таких аминокислот, как цистин, цистеин, глутатион. В конце прошлого века для искусственного образования роданидов при цианидных интоксикациях С. Ланг впервые предложил тиосульфат натрия, легко отдающий серу. В последующем был установлен важный факт: реакция роданообразования нуждается в обязательном участии специального

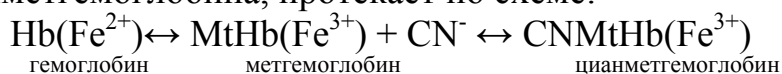
катализатора — фермента роданазы, находящегося в клетках печени. Эта реакция протекает в присутствии кислорода по схеме:



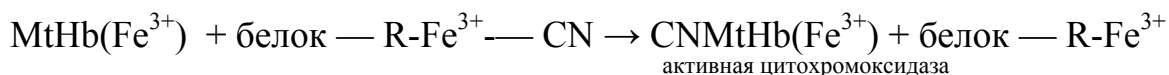
Практическое применение находит 30%-ный раствор тиосульфата натрия, который вводят внутривенно или внутримышечно. Однако роданообразующие противоядия реагируют лишь со свободно циркулирующим в крови ядом и действуют сравнительно медленно, хотя по антидотной активности и превосходят глюкозу и другие сахара. Их рекомендуется применять, как и глюкозу, в комбинации с другими антицианидами.

Метгемоглобин как антицианид

Молекулы гемоглобина, входящего в состав эритроцитов, содержат, как известно, атомы двухвалентного железа. Поэтому цианиды, попавшие в кровь, довольно быстро, почти не задерживаясь, устремляются к тем рецепторным структурам, которые включают трехвалентное железо, т.е. к железосодержащим дыхательным ферментам. Еще в конце XIX столетия внимание токсикологов привлекло свойство метгемоглобина быстро присоединять к себе цианид-ион. Следовательно, создавалась возможность предохранения дыхательных ферментов от отравляющего действия цианида посредством связывания его в кровяном русле метгемоглобином. Но только в 1929 г. румынские исследователи Младовеану и Георгиу придали этому факту антидотное значение, сохранив жизнь собаки, отравленной смертельной дозой цианида, посредством внутривенного вливания ей раствора сильного метгемоглобинообразователя — нитрита натрия. Из многих веществ этого вида действия в качестве эффективных противоядий в дальнейшем стали использоваться и другие нитросоединения, в том числе органические. Одним из таких препаратов является амилнитрит — изоамиловый эфир азотистой кислоты $((\text{CH}_3)_2\text{CH}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{N}=\text{O})$, который применяют подобно нашатырному спирту — дают понюхать с ватки. Реакция взаимодействия метгемоглобина с цианид-ионом, приводящая к образованию нетоксичного комплекса — цианметгемоглобина, протекает по схеме:



Но метгемоглобин не только связывает циркулирующий в крови цианид, а и освобождает от него заблокированный дыхательный фермент:



Что касается молекулярного механизма этого процесса реактивирования цитохромоксидазы, то он остается нераскрытым. Ясно, что гемоглобин, содержащийся в эритроцитах, непосредственно не взаимодействует с дыхательными ферментами. По-видимому, в силу обратимости реакции ингибирования цитохромоксидазы в биофазе постоянно находятся токсичные CN-ионы, определенное количество которых диффундирует в эритроциты и связывается метгемоглобином. Можно предположить, что тем самым сдвигается равновесие в сторону образования свободных молекул дыхательного фермента. Такой механизм антидотного эффекта основывается,

следовательно, на конкуренции метгемоглобина и фермента за связь с токсичным радикалом.

Метгемоглобинообразующими свойствами, как уже отмечалось, обладает и метиленовый синий, однако окисляет он гемоглобин медленнее, чем нитриты. Весьма ценным является комбинированный антидот **хромосмон** — 1%-ный раствор метиленового синего на 25%-ном растворе глюкозы. Надо иметь в виду, что метгемоглобинообразующие препараты, в особенности нитриты, являются ядовитыми веществами, так как лишают гемоглобин его главного свойства — способности переносить кислород. В известном смысле это тот случай, когда яд выступает в роли противоядия (с целью борьбы с тканевой гипоксией в организме вызывается кислородная недостаточность кровяного типа). Поэтому при отравлении цианидами образование метгемоглобина должно идти до определенного предела. Токсикологи считают, что количество его в крови, превышающее 25...30% от общей массы гемоглобина, может усилить гипоксическое состояние. К тому же одним из опасных побочных свойств нитритных метгемоглобинообразователей является их способность резко снижать артериальное давление вследствие расширения кровеносных сосудов. Попутно следует напомнить, что на этом основано действие нитроглицерина — лекарства, широко применяющегося для снижения кровяного давления и при стенокардии. Передозировка нитритных антидотов может привести к обморочному состоянию, что требует строго дозировать вводимый в организм препарат. Другой отрицательной стороной действия разбираемых антидотов является обратимость реакции образования цианметгемоглобина, вследствие чего он постепенно распадается с выделением токсичного CN-иона. Вот почему для предотвращения повторной интоксикации целесообразно вслед за нитритами или одновременно с ними применять другие антицианиды — тиосульфат натрия и глюкозу, которые будут «подхватывать» отщепляющийся CN-ион. При этом антидотная значимость глюкозы увеличивается ее дemetгемоглобинизирующими свойствами: на фоне нитритной метгемоглобинемии она будет ускорять восстановление кровяного пигмента после того, как он выполнит свою роль.

Другие антицианиды

В последнее время все чаще подчеркивается значение кобальтовых соединений при отравлениях синильной кислотой и ее производными. Хотя химическое сродство кобальта к цианидам известно еще с конца XIX века, практическое его использование в качестве антидота стало возможным с появлением малотоксичных кобальтовых комплексов. Это, прежде всего, $\text{Co}_2\text{ЭДТА}$, молекулы которой связывают отрицательно заряженный CN-ион за счет свободных координационных валентностей. Определенный интерес представляют такие производные кобальта, которые включают остатки меркаптосоединений. Последние сами по себе обладают заметным защитным эффектом при цианидной интоксикации. Так, в экспериментах на животных, отравленных смертельными дозами цианида натрия, было показано антидотное (как профилактическое, так и лечебное) действие CoДПЭС — вещества, в

котором кобальт включен в пятичленный цикл:

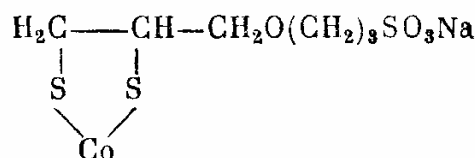


Рис. 4.7. Структурная формула СоДПЭС

Антицианидом оказался также постоянно необходимый организму витамин В₁₂ (гидроксокобаламин), в молекуле которого к атому кобальта присоединена гидроксильная группа. Его детоксикационное действие сводится к замещению гидроксила на CN-группу. Образующийся в результате данной реакции комплекс есть не что иное, как упомянутый витамин В₁₂.

Также было установлено, что антикоагулянтный препарат гепарин обладает выраженным противояцидным действием: он защищает белых мышей от смертельных доз цианида натрия.

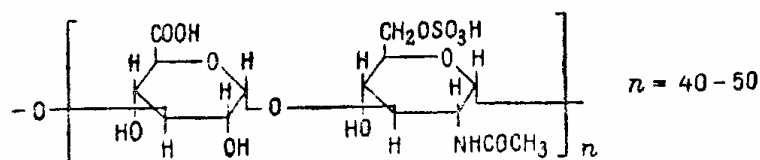


Рис. 4.8. Структурная формула гепарина

Из структуры гепарина следует, что его молекула, включающая глюкуроновую и сернистую кислоты, а также глюкозамин, отщепляя любой из названных компонентов, будет способствовать детоксикации цианидов, а возможно, и реактивированию цитохромоксидазы.

Обезвреживание цианидов в организме можно достичь и с помощью β-оксиэтилметиленамина:

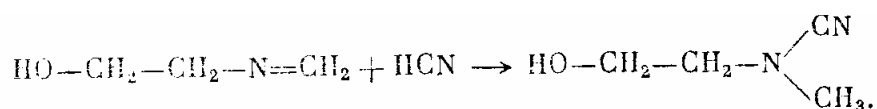


Рис. 4.9. Механизм действия оксиэтилметиленамина

Это показали опыты В. Н. Розенберга, в которых удавалось спасти от гибели кроликов и кошек, отравленных 1,5...2 смертельными дозами цианида.

Новыми противоядиями при цианидных интоксикациях могут стать некоторые акцепторы электронов и протонов. В настоящее время они рассматриваются как средства предупреждения и гистотоксических гипоксий. Одним из таких веществ оказался **гидрохинон**, который в водной среде одновременно находится в 3 формах — нейтральной (а), окисленной (б) и восстановленной (в):

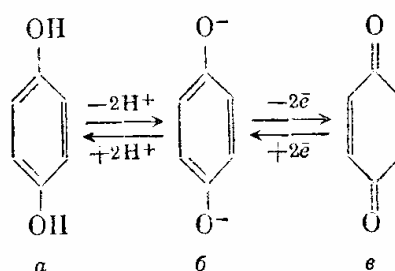
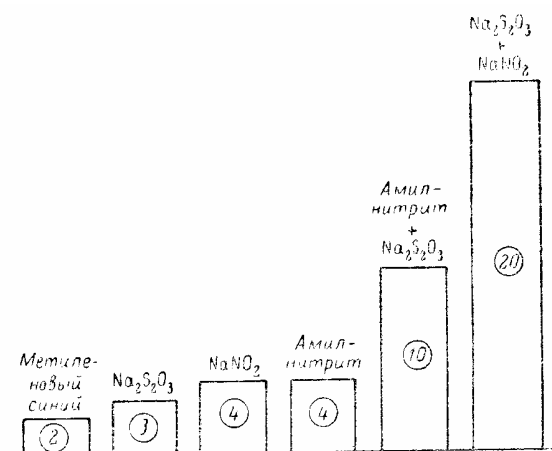


Рис. 4.10. Три формы гидрохинона

Способность гидрохинона акцептировать электроны была с успехом использована при цианидной интоксикации в опытах на животных. По-видимому, в условиях тканевой гипоксии гидрохинон разгружает дыхательные ферменты от избытка электронов и, кроме того, активирует дегидразное звено клеточного окисления, являющееся резистентным по отношению



к цианидам.

Рис.4.11. Сравнительная антидотная эффективность антицианидов

Вмешательство в процессы клеточного окисления свойственно и метиленовому синему как препарату, обладающему способностью акцептировать водород. Поскольку в механизме токсического действия цианидов накопление протонов (ядер водорода) играет роль фактора, тормозящего течение реакций биологического окисления, то связывание избытка протонов будет стимулировать эти реакции.

Следовательно, в известном смысле метиленовый синий должен рассматриваться также и как препарат, эквивалентный одному из дыхательных ферментов. Однако четко отделить это его действие от метгемоглобинообразующего при цианидной интоксикация практически невозможно.

Сравнительная антидотная эффективность наиболее значимых антицианидов, изученная в опытах на собаках, представлена на рис. 3, где цифры в кружочках обозначают количество смертельных доз, от которых предохраняет данный антидот или комбинация. Многолетняя практика экспериментального лечения тяжелых цианидных отравлений подтверждает данные, приведенные на рис.4.11. В частности, особо эффективной оказывалась комбинация нитрита натрия и тиосульфата натрия. Экстренное внутривенное

последовательное введение этих антидотов спасало животных от гибели даже в судорожно-паралитической стадии интоксикации.

Опыт показывает, что наряду с комплексным применением противоядий для успешной борьбы с цианидной интоксикацией необходимо использовать и такие реанимационные мероприятия, как искусственное дыхание, стимуляция сердечной деятельности, ингаляция кислорода и др. В этой связи сохраняет актуальность инструкция о первой помощи в случае отравления синильной кислотой и ее солями, разработанная в 50^е годы во Франкфурте-на-Майне одной из фирм по извлечению золота и серебра из руд. Вот ее основные положения:

«Сохранять спокойствие! Быстро действовать! Вынести пострадавшего из зараженной зоны; тотчас удалить стесняющие тело части одежды, не допускать охлаждения пациента (накрывание, грелки) и вызвать врача.

а) Если пострадавший находится еще в сознании, то ... разбивать ампулы с амилнитритом и давать вдыхать больному в течение 10...15 секунд, но в общем не более 8 раз. В случае если цианиды попали внутрь при глотании, готовят смесь 2 г сульфата железа и 10 г окиси магния в 100 см³ воды и дают выпить эту смесь пострадавшему, чтобы вызвать рвоту (ни в коем случае не давать при потере сознания).

б) Если пострадавший без сознания, то немедленно провести энергичное искусственное дыхание ..., дать амилнитрит (как это описано в пункте «а»). Не прекращать искусственное дыхание, особенно при доставке в больницу, и производить его до возвращения сознания у пациента. Как только прибудет врач, рекомендуется, чтобы он ввел ... раствор нитрита натрия и в заключение той же иглой для инъекций — ... раствор тиосульфата натрия.

в) Если цианид попал в рану или ссадину на коже и брызги синильной кислоты попали на кожу, то эти места следует тщательно промыть водой и затем 5%-ным раствором бикарбоната натрия... При попадании брызг в глаза провести особенно тщательное и длительное промывание и доставить пострадавшего к главному врачу».

4.3. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ИНТОКСИКАЦИИ И АНТИДОТЫ

Одно из наиболее распространенных осложнений фармакотерапии — токсическое действие лекарств. По данным отечественных и зарубежных авторов, в настоящее время от 11 до 13% всех отравлений вызываются лекарствами. Основные их причины — передозировка медикаментозных средств или же нарушения функционирования органов выделения и ферментных систем, обеспечивающих биотрансформацию лекарств. Повышенная чувствительность отдельных лиц к лекарственным препаратам может возникнуть из-за недостаточной функции печени или почек. В этих случаях лекарственное вещество накапливается в организме и наступает его токсическое действие от обычных доз, в особенности при длительном применении. Отравления могут быть также следствием нерациональной комбинации и несовместимости медикаментов, что в свою очередь приводит к изменению скорости метаболизма

лекарств, их выделения из организма, связывания с белками, а также к нарушению всасывания в желудочно-кишечном тракте. Это особенно важно отметить в связи с растущей тенденцией к одновременному приему нескольких лекарственных препаратов с целью усиления терапевтического эффекта. Не исключается возникновение токсических осложнений и при чрезмерно быстром введении лекарств в принятых дозах или же при нарушении способов их введения. Надо также отметить существенную роль составных частей пищи в усвоении организмом лекарственных препаратов и их фармакодинамике, что косвенно может определить возникновение и развитие медикаментозных интоксикаций. Так, ряд клиницистов и фармакологов как в нашей стране, так и за рубежом обратили внимание, что при приеме лекарств — ингибиторов моноаминоксидазы (**ипразид**, **ниаламид**) — совместно с пищей и напитками, содержащими большое количество тирамина — биогенного амина с высокой степенью биологической активности (сыры, фасоль, пиво, сухое вино и др.), повышается кровяное давление вплоть до развития гипертензивных кризов с тяжелыми последствиями. Такие осложнения связываются с лекарственным ослаблением ферментной защиты организма против вещества гипертензивного действия, каким является тирамин. При этом обычная реакция его детоксикации (окислительное дезаминирование) резко затормаживается. Все больше накапливается данных об отрицательном влиянии алкогольных напитков на процессы превращения лекарств в организме. В частности, алкоголь потенцирует действие гистамина, барбитуратов, производных хлорпромазина и других веществ. Например, токсичность барбитуратов алкоголь повышает на 50%.

Немецкие исследователи Байнхауэр и Шмакке в конце 70^х XX века написали: «Очевидно, что в предстоящие 30 лет фармацевтическая промышленность будет расти более высокими темпами, чем в прошедшие полвека. Уже сейчас производство лекарственных препаратов имеет большое значение для химической промышленности (даже с экономической точки зрения). На их долю приходится 12% мирового производства химической промышленности». Неудивительно поэтому, что в литературе последних лет приводятся многочисленные данные, свидетельствующие о все возрастающей опасности лекарственных интоксикаций.

В России создана стройная система контроля за безопасностью применения лекарственных средств. В настоящее время она включает четыре ступени: 1) экспериментальное фармакологическое и токсикологическое исследование препарата; 2) предварительное клиническое изучение лекарства; 3) лимитированное клиническое испытание препарата; 4) контроль за действием лекарств в широкой врачебной практике с информацией о выявленных при этом отклонениях в соответствующий регистрирующий центр. Получаемые таким образом данные служат материалом для выработки более обоснованных рекомендаций по применению лекарств, разработке рациональных схем лечения и мерах профилактики медикаментозных осложнений. Однако, несмотря на строго обоснованные правила применения и достаточно высокий качественный уровень современных лекарственных средств, пока еще нет гарантии полной безопасности их использования. Так,

французские исследователи в течение 5 лет наблюдали в специализированной токсикологической клинике 1814 случаев неблагоприятного, главным образом токсического действия лекарств. При этом они отметили, что наибольшее число осложнений давали болеутоляющие, противосвертывающие и нейротропные средства (соответственно 24, 14 и 9%). Что касается причин медикаментозных отравлений, то анализ показывает, что примерно 60% из них возникают из-за передозировки лекарств, а около 40% связаны с различными изменениями внутренней среды организма и наблюдаются при приеме лекарств в допустимых лечебных дозах. При лекарственных отравлениях значительно чаще наблюдается не общая интоксикация, а нежелательное воздействие на те органы или системы, которые являются наиболее чувствительными к тому или иному лекарству. Так, препараты наперстянки в первую очередь действуют токсически на сердце, стрептомицин — на орган слуха, а цитостатические препараты — на кроветворную систему и печень. Все сказанное указывает на большое практическое значение лечебных средств, специфически влияющих на течение медикаментозных отравлений. Следует рассмотреть те из них, которые, будучи химическими соединениями антидотного типа действия, могут непосредственно реагировать с лекарственными веществами или же вмешиваться в функцию тех или иных биоструктур. В связи с необходимостью в ряде случаев применять лекарства в заведомо больших, а нередко и токсических дозах такие средства иногда могут использоваться и профилактически одновременно или незадолго до приема соответствующего лечебного препарата. Логично предположить, что, прежде всего, это должны быть химические соединения, действующие на организм противоположно ядовитому агенту. И действительно, такие фармакологические антагонисты довольно широко используются на практике, так как способны тормозить или прерывать течение лекарственных отравлений. Их антидотный эффект может рассматриваться как следствие разнонаправленного реагирования с одними и теми или же с разными рецепторными структурами, т. е. основываться на различных видах функционального антагонизма. Так, препараты ацетилхолина (карбахолин и др.), действуя на соответствующие холинорецепторы, замедляют сердечный ритм, расширяют кровеносные сосуды, суживают зрачки, бронхи, усиливают секрецию слюнных и потовых желез, перистальтику кишечника, в то время как катехоламины (например, адреналин) вследствие возбуждения адренорецепторов вызывают в организме противоположные сдвиги. И хотя названные вещества имеют в организме разные «точки приложения», при адреналиновой интоксикации в качестве антидотов показаны соединения типа карбахолина, а при ацетилхолиновой — типа адреналина. И конечно, прямыми функциональными антагонистами адреналиновых лекарственных средств являются α - и β -адреноблокаторы. В частности, при передозировках препаратов адреналина, **изадрина**, **эфедрина** противоядием служит α -адреноблокатор **фентоламин**. Есть еще немало примеров, когда противоположно действующие на организм лекарственные препараты выступают в роли антидотов. Наибольший интерес среди них, безусловно, представляют вещества, обладающие сходным химическим строением и вследствие этого конкурентно

влияющие на одноклеточные рецепторы. Одним из таких соединений является **налорфин**, весьма близкий по строению к морфину, как это видно из приводимых далее формул. Налорфин (синоним — анторфин) оказался очень эффективным антидотом при острых отравлениях морфином и другими наркотическими препаратами из группы опия (кодеином, промедолом).

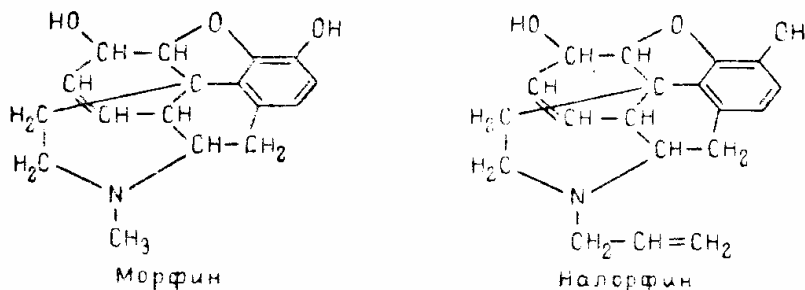


Рис. 4.11. Структурные формулы морфина и налорфина

Широко известно, что применение аналептиков — средств, сильно возбуждающих центральную нервную систему, благотворно сказывается на течении отравлений лекарственными препаратами, вызывающими ее глубокое торможение. Недаром эти средства называют еще оживляющими. К примеру, аналептик **бемегрид** быстро улучшает состояние отравленных **люминалом**, **барбиталом** и другими снотворными, стимулирует дыхание и кровообращение. Можно полагать, что для такого эффекта определенное значение имеет структурное сходство названных фармакологических антагонистов:

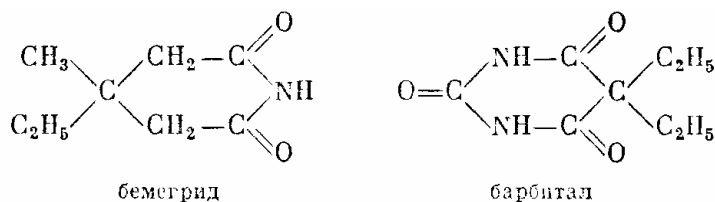
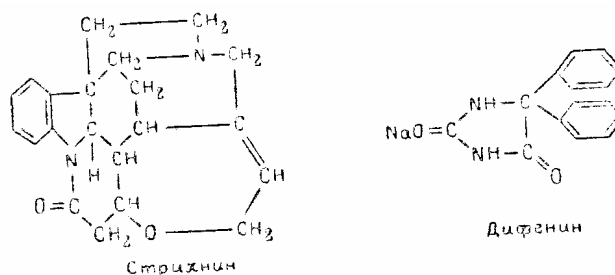


Рис. 4.12. Структурные формулы бемегида и барбитала

При тяжелых отравлениях снотворными бемеград вводят многократно массивными дозами (через каждые 10 мин) до появления рефлексов и нормализации дыхания. Введение бемеграда удобно комбинировать с другим аналептиком — стрихнином, что подчас позволяет добиться излечения в самых безнадежных случаях. Так, например, одной отравленной, принявшей 5 г этаминалнатрия, эти антидоты непрерывно вводились в течение 2 суток. Возвращение сознания было достигнуто после введения больной 1900 мг бемеграда и 102 мг (!) стрихнина. Для сравнения следует отметить, что обычная лечебная суточная доза стрихнина — 1...3 мг. В этой связи представляет интерес беллоид — лекарственный препарат, содержащий барбитуровую кислоту и алкалоиды красавки. Отравление беллоидом характеризуется явлениями переатропинизации с выраженным снотворным действием барбитуровой кислоты. Вот почему здесь наиболее эффективно, как показал И.М. Левагин, комплексное использование пилокарпина и прозерина (антагонистов алкалоидов красавки) и бемеграда и стрихнина (антагонистов барбитуратов). Автор приводит случай успешного антидотного лечения перечисленными препаратами ребенка 1 года 10 месяцев, которому по ошибке

вместо витаминов дали внутрь одновременно 10 таблеток беллоида (около 30 разовых доз). Естественно предположить, что снотворные и наркотические препараты могут проявить себя как противоядия при интоксикации лекарственными веществами, возбуждающими центральную нервную систему. Так, в частности, действуют гексенал и люминал при отравлении стрихнином и коразолом, когда возникают приступы судорог. Но особенно сильными противосудорожными средствами оказались **дифенин** и **гексамидин**. По-видимому, названные фармакологические антагонисты влияют на различные элементы нервных клеток, так как не имеют структурного сходства. Это видно, например, при сопоставлении химических формул



стрихнина и дифенина:

Рис.4.13. Структурные формулы стрихнина и дифенина

Однако известно и разнонаправленное действие сходных по химическому строению лекарственных веществ. Проиллюстрировать этот эффект можно несколькими интересными примерами. Первый из них связан с использованием антагонистов фолиевой кислоты.

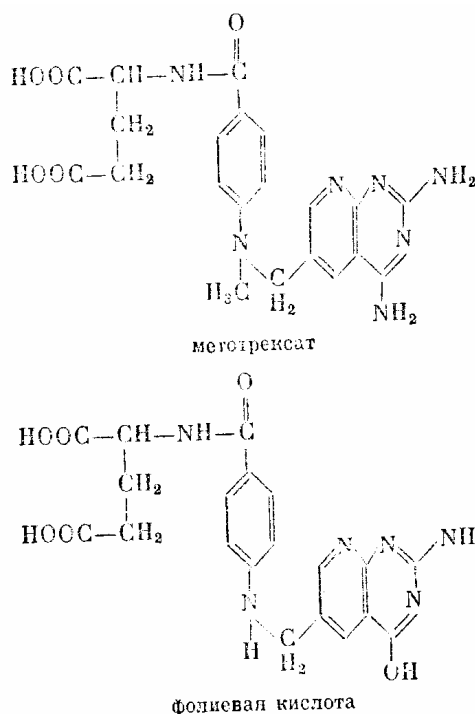


Рис. 4.14. Структурные формулы фолиевой кислоты и метотрексата

Согласно современным представлениям, фолиевая кислота является необходимым витаминным компонентом процесса клеточного деления, выполняющим важную роль при синтезе нуклеиновых кислот и белков. Выключение или торможение функции фолиевой кислоты с неизбежностью приводит к замедлению или даже к подавлению деления клеток, причем в

большей степени это будет сказываться тогда, когда митотическая активность резко возрастает, например, при развитии злокачественных опухолей. Вот почему антагонисты фолиевой кислоты оказались эффективными противоопухолевыми (цитостатическими) препаратами. Таким веществом является ее структурный аналог — метотрексат (см. рис. 4.14).

Метотрексат способен вмешиваться в некоторые из тех биохимических реакций, в которых участвует фолиевая кислота, нарушать обмен нуклеиновых кислот и тем самым тормозить безудержное размножение опухолевых клеток. При длительном лечении лейкозов — злокачественных заболеваний крови — нередко передозировки метотрексата. В этих случаях фолиевая кислота, как его конкурентный антагонист, естественно, становится противоядием. Надо также иметь в виду, что такое использование фолиевой кислоты оправдывается и признаками недостаточности ее в организм, на фоне длительного применения метотрексата, когда становятся сильно уязвимыми и нормальные клетки. Как и некоторые другие стимуляторы размножения клеток (цианокобаламин, метилурацил), фолиевая кислота рекомендуется также при отравлениях амидопирином, анальгином, бутадиеном. Оказалось, что эти широко используемые обезболивающие препараты в больших дозах тормозят выработку лейкоцитов в кроветворной ткани костного мозга.

Другая подобная иллюстрация — разнонаправленное действие камфоры и ее структурного аналога **борнеола**:

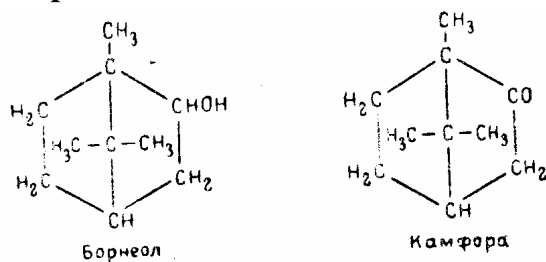
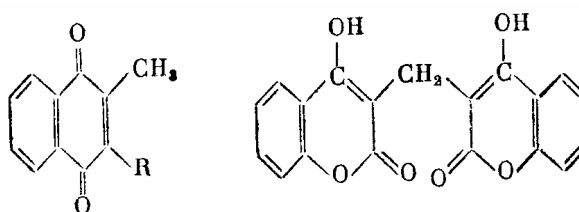


Рис. 4.15. Структурные формулы камфоры и борнеола

Камфора синтезируется посредством дегидрирования борнеола, выделенного из пихтового масла. В токсических дозах она вызывает у теплокровных животных судороги, в то время как борнеол является наркотиком. Было установлено, что в препаратах камфоры (как синтетической, так и натуральной) всегда содержится борнеол. Чем его больше, тем в меньшей степени проявляется возбуждающее действие камфоры на центральную нервную систему, так как борнеол является ее конкурентным антагонистом.

Еще один пример такого рода касается синтетических антикоагулянтов типа дикумарина, широко применяющихся с целью торможения процесса свертывания крови. Эти лекарственные препараты резко снижают активность фермента (так называемого голофермента), который катализирует синтез протромбина — важнейшего белкового компонента свертывающей системы крови. Выраженные антидотные свойства при передозировке дикумариновых антикоагулянтов проявляет витамин К (викасол). В настоящее время с достаточным основанием предполагается, что он представляет собою составной элемент активной части голофермента. Полагают, что действие

антикоагулянтов сводится к вытеснению витамина К из голофермента, синтезирующего протромбин. Как видно из приводимых ниже формул,



строение частей, из которых складывается симметричная структура дикумарина, весьма сходно со строением витамина К, что определяет конкуренцию между ними за место в молекуле голофермента.

Дикумарин

Рис. 4.16. Общее строение веществ, имеющих К-витаминную активность

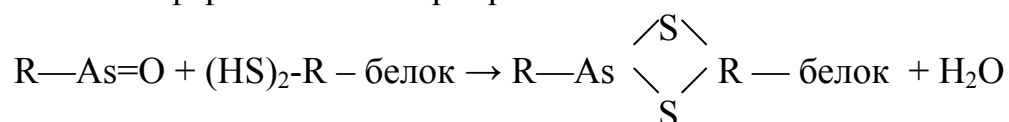
Помимо синтетических большое клиническое значение имеют естественные, или физиологические, антикоагулянты. Из них, прежде всего, следует назвать **гепарин** — мукополисахарид, постоянно циркулирующий в крови человека и высших животных и препятствующий свертыванию крови в кровеносных сосудах.

Гепарин получают из печени и легких животных в виде различных солей: натриевой, бариевой и др. В связи с широким его применением для профилактики и терапии тромбоэмболических процессов (тромбофлебиты, тромбозы артерий, инфаркты), в том числе и при хирургических операциях с искусственным кровообращением, возможны передозировки гепарина, что приводит к кровотечениям. В настоящее время известен ряд веществ, обладающих способностью снимать противосвертывающее действие гепарина. Наибольшее значение среди них имеют протамины — растворимые соли простых белков (протеинов) с молекулярной массой 2000...12 000, из которых практическое применение нашел протаминсульфат. Предполагается, что механизм их антидотного действия состоит в образовании с гепарином мало диссоциирующего комплекса. При этом возможно взаимодействие сульфогрупп гепарина и свободных аминогрупп протаминов. Помимо белковых существует ряд синтетических антагонистов гепарина. Наибольшее практическое значение из них имеет **полибрен** — полимер на основе четвертичных аммониевых оснований с эмпирической формулой $(C_{13}H_{30}BrN_2)_n$. Антидотный эффект этого вещества состоит, по-видимому, в образовании с гепарином полиэлектролитного комплекса с последующим торможением его антикоагулянтной активности.

В связи с необходимостью лечебного применения в больших дозах препаратов наперстянки, строфанта и других сердечных гликозидов возникла настоятельная необходимость лекарственной профилактики их токсических эффектов. Исследованием, проведенным профессором Ф. 3. Меерсоном было выяснено, что стимулирующее влияние сердечных гликозидов на мышцу сердца в значительной степени определяется их взаимодействием с сульфгидрильными группами фермента аденозинтрифосфатазы. Этот фермент, который тормозится большими дозами строфантина и наперстянки,

обеспечивает энергией перенос ионов через клеточные мембраны. Своими опытами Т. А. Федорова показала, что унитиол как донор сульфгидрильных групп значительно снижает у животных отравляющее действие сердечных гликозидов. Так, при применении сверхвысоких доз этих препаратов унитиол предупреждал остановку сердца. Благотворное действие унитиола было отмечено и у больных с явлениями передозировки сердечных гликозидов. Затем это стало основанием к одновременному назначению унитиола и больших доз данных лекарств с целью предупреждения их нежелательного действия или даже к продолжению лечения при наличии явлений интоксикации. Второй механизм антидотного влияния на токсическое действие сердечных гликозидов связан с кальциевым обменом. Оказалось, что повышение концентрации ионов Ca^{2+} в сердечной мышце усиливает тонизирующее влияние на нее гликозидов, в то время как ионы K^+ ослабляют это влияние. Вот почему, связывая кальций и, тем самым, снижая его концентрацию в миокарде, можно уменьшить неблагоприятное действие больших доз сердечных гликозидов, чему также будет способствовать одновременное усиление действия калия. С этой целью используются комплексоны, в частности $\text{Na}_2\text{ЭТДА}$. В настоящее время наряду с унитиолом $\text{Na}_2\text{ЭДТА}$ служит специальным средством экстренного воздействия на интоксикации сердечными гликозидами. Как противоядие $\text{Na}_2\text{ЭДТА}$ используется и при передозировке солей лития (LiCl , Li_2CO_3), которые применяются в психиатрии для лечения маниакально-депрессивного психоза. Особенно действенно применение $\text{Na}_2\text{ЭДТА}$ при острых и подострых отравлениях хлоридом лития. Антидотный эффект здесь, по-видимому, состоит в вытеснении литием натрия из молекулы $\text{Na}_2\text{ЭДТА}$ с последующим образованием литиевого комплексона и выведением его из организма.

Фармакотерапия пока еще не может обойтись без значительного числа лекарственных средств, в состав которых входят токсичные металлы: ртуть, мышьяк, висмут, сурьма и др. Это и мочегонные (новурит, промеран) и тонизирующие, и противоанемические (арсенит натрия, мышьяковистый ангидрид) и противопротозойные (солюсурьмин, аминарсон), и применяемые еще противосифилитические препараты (миарсенол, бийохинол), и некоторые средства лечения желудочно-кишечных заболеваний (нитрат висмута, викалин). Они могут оказывать неблагоприятное побочное действие вследствие ингибирования сульфгидрильных и аминогрупп ферментных и иных биоструктур. Поэтому их целесообразно комбинировать с унитиолом или другими дитиоловыми антидотами, что позволяет предотвратить осложнения при длительном применении перечисленных лекарств в больших дозах. У некоторых из этих лекарственных веществ сродство к SH - и NH_2 -группам проявляется после биотрансформации. Так, миарсенол приобретает в организме химиотерапевтическую активность в результате окисления в арсеноксид — вещество типа R—As=O . В дальнейшем арсеноксид реагирует с дитиоловыми ферментами микроорганизмов по схеме:



Можно полагать, что реакция такого типа лежит в основе прямого противоспирохетозного действия миарсенола. Взаимодействуя с арсеноксидом по этой схеме, унитиол и другие дитиолы, кроме того, способны освобождать от мышьяка заблокированный фермент. Здесь следует упомянуть и **дефероксамин** (синоним — досферал) — сложное производное пропионгидроксамовой кислоты. Оказалось, что этот препарат избирательно реагирует с железом и образует с ним комплексное соединение. Тем самым создается возможность удаления из организма железа при передозировке железосодержащих лекарственных веществ. Ценным свойством дефероксамина является то, что он не удаляет железо и гемоглобин из ферментов тканевого дыхания и существенно не влияет на выделение других металлов и микроэлементов из организма.

В настоящее время для лечения злокачественных новообразований как цитостатические средства используются производные (β -хлорэтиламина: **новэмбихин, эмбитол, допан, сарколизин** и др. Все они высокотоксичны, что существенно осложняет их лечебное применение. Поэтому так важен поиск средств специфической профилактики нежелательного действия лекарственных препаратов типа новэмбихина. В одном экспериментальном исследовании данного направления была установлена высокая степень защитного действия унитиола и меркаптоянтарной кислоты при их одновременном применении с новэмбихином, который вводился животным в летальной дозе, близкой к LD_{50} . Что касается молекулярного механизма такого эффекта, то надо иметь в виду возможность прямого взаимодействия SH-групп антидотов с высокоактивным иммониевым ионом, образуемым в организме производными β -хлорэтиламина. Помимо этого, предполагается, что унитиол и меркаптоянтарная кислота образуют с тиоловыми биоструктурами дисульфиды и тем защищают их от повреждающего действия токсичных лекарств.

Вследствие увеличения нервно-психического напряжения в повседневной жизни и его влияния на возникновение и развитие многих заболеваний все большее распространение получают различные психотропные средства: нейролептики, транквилизаторы, антидепрессанты и др. Постоянно расширяющееся бесконтрольное применение этих веществ нередко становится источником как острых, так и хронических интоксикаций. Достаточно назвать такие известные психофармакологические препараты, как **мепробамат, триоксазин, аминазин, пипольфен, тизерцин, фенамин**, чтобы представить, насколько реальна эта опасность. Экспериментальные и клинические наблюдения свидетельствуют о вмешательстве многих психотропных лекарственных средств в функции адренэргических систем. Например, среди антидепрессантов имеется ряд веществ, ингибирующих моноаминоксидазу и тем способствующих накоплению катехоламинов в головном мозге. Такой механизм действия характерен для **ипразида, ниамида** и других производных гидразина. Из лекарств, угнетающих активность моноаминоксидазы, заслуживают упоминания и противотуберкулезные препараты: **тубазид** (изониазид), **фтивазид, салюзид**. В этой связи важно иметь в виду, что, как показал Н. В. Лазарев, если лекарства — ингибиторы моноаминоксидазы — применяются на фоне длительного воздействия промышленных ядов,

угнетающих данный фермент (например, сероуглерода), то это может привести к усугублению тяжести соответствующих профессиональных интоксикаций.

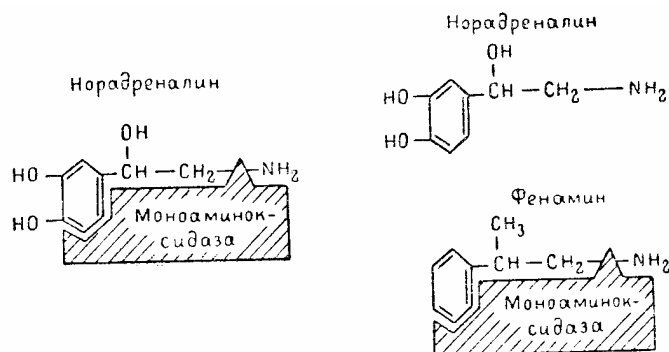


Рис. 4.17. Предполагаемый механизм действия фенамина
Слева — схема инактивации молекулы норадреналина

моноаминоксидазой в адренергическом синапсе; справа — сходная по строению с норадреналином молекула фенамина инактивируется тем же ферментом; вследствие этого тормозится окислительное дезаминирование медиатора, который накапливается в синапсе и вызывает избыточную функцию адренорецепторов.

При объяснении сущности фармакологических эффектов лекарств — производных гидразина — ряд исследователей придают значение непосредственному биохимическому предшественнику серотонина — 5-окситриптофану, содержание которого в мозге увеличивается при лекарственной инактивации моноаминоксидазы. То же самое можно вызвать и такими препаратами, структура которых подобна структуре медиатора. В этом случае осуществляется «обман» фермента, который направляет свою каталитическую активность не на естественный субстрат (медиатор), а на чужеродное вещество. Понятно, что накапливающиеся в синапсах молекулы медиатора будут усиливать поток возбуждательных импульсов. Вероятно, таков механизм действия широко известного стимулятора центральной нервной системы — **фенамина**. Вполне естественно полагать, что для лечения и предупреждения интоксикации лекарствами, угнетающими моноаминоксидазу и другие пиридоксальные ферменты (например, глутаматдекарбоксилазу), показаны, прежде всего, пиридоксин и глутаминовая кислота.

Когда лекарственные отравления сопровождаются избыточной функцией адренорецепторов, могут стать полезными препараты из группы β -адреноблокаторов (пропранолол, бензодиксин), которые тормозят потребление и снижают накопление норадреналина в синаптических структурах.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ:

1. Гемоглобин, его строение и функции?
2. Механизм токсического действия угарного газа и метгемоглобинообразователей?
3. Гемолитические яды и механизм их действия?
4. Механизм токсического действия цианидов и антицианидов?
5. Лекарственные интоксикации?

ГЛАВА 5

ПРОМЫШЛЕННЫЕ И БЫТОВЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ

5.1. ОСОБЕННОСТИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ У ДЕТЕЙ

Бытовые отравления наиболее часто встречаются у детей дошкольного возраста. Это, в основном, отравления случайные. Заподозрить острое отравление у ребенка нетрудно.

Если на фоне полного здоровья у ребенка появляется вялость, сонливость, заторможенность, судороги и расстройство сознания, то можно думать об отравлении. При появлении таких признаков нужно внимательно осмотреть домашнюю аптечку скорой помощи, поискать обертки от выпитых лекарств, по возможности расспросить ребенка, что он мог выпить.

Список веществ, которыми может отравиться ребенок через пищеварительный тракт, бесконечен, но половина случаев всех отравлений приходится на следующие вещества:

- моющие средства, мыло, отбеливающие средства и средства для полировки мебели;
- витамины;
- пестициды, инсектициды и средства, употребляющиеся в борьбе с сорняками;
- средства для чистки канализаций и кухонного инвентаря;
- духи, одеколоны, косметика;
- лекарства, продающиеся в аптеках без рецепта;
- различные ацетоны, лаки, растворители;
- алкоголь, сигареты, грибы;
- вещества, связанные с эксплуатацией автомобиля;
- соли тяжелых металлов, содержащих свинец, ртуть и другие отравляющие компоненты.

Причиной многих детских отравлений являются железосодержащие препараты, витамины и лекарства.

При осмотре ребенка надо обратить внимание на работу органов дыхания и кровообращения, функции центральной нервной системы, состояние кожи и слизистых оболочек.

Медицинская помощь отравленному зависит от вида отравляющего вещества. Но так как часто бывает очень трудно установить причину отравления, то помощь должна оказываться по общим правилам оказания первой доврачебной помощи при всех отравлениях. И конечно, обязательно

нужно вызвать врача или отвести ребенка в ближайшее медицинское учреждение.

До приезда врача отравленному, независимо от того, чем он отравился, необходимо создать полный физический и психический покой, уложить ребенка в постель (грудного — пеленают), голову повернуть набок и удерживать ее в таком положении (чтобы в случае появления рвоты ребенок не захлебнулся рвотными массами).

При возникновении рвоты нужно очистить ротовую полость от рвотных масс при помощи пеленки, полотенца или марли.

Если произошло отравление газом, то пострадавшего необходимо вынести на свежий воздух или открыть все двери и окна в доме.

При отравлении через кожу необходимо осторожно снять загрязненную одежду, пораженные участки кожи обмыть теплым мыльным раствором, а затем проточной водой. *При попадании на кожу жирорастворимых ядов (скипидар, бензин) нельзя использовать для ее промывания этиловый спирт. При попадании кристаллов марганца на кожу или слизистые оболочки нужно обтереть или промыть их 3%-ным раствором уксусной кислоты.*

Если ребенок съел или выпил что-то ядовитое и находится в сознании, то нужно попробовать вызвать у него рвоту путем рефлекторного раздражения корня языка. Детям младше трех лет лучше дать выпить раствор поваренной соли (1...2 ч. ложки на 200 мл теплой воды). Раствор соли способствует не только возникновению рвоты, но и вызывает спазм пилорического сфинктера, что препятствует попаданию яда в кишечник. После рвоты ребенку нужно дать 200...300 мл теплой воды с измельченным активированным углем и снова вызвать рвоту. Эту процедуру следует повторить 3...4 раза.

При отравлении кислотами или щелочами пострадавшему дают выпить растительное масло: ребенку до трех лет — 1 ч. ложку, трех-семи лет — 1 дес. ложку и старше семи лет — 1 ст. ложку.

При отравлении веществами, растворимыми в жирах, масло и молоко для назначений внутрь противопоказаны.

Нельзя вызывать рвоту у отравленных бензином, фенолом, скипидаром, керосином, уксусной эссенцией, сильными кислотами и щелочами, то есть веществами, повреждающими слизистые оболочки. Также нельзя пытаться вызвать рвоту у детей, находящихся в бессознательном состоянии. При попадании яда внутрь обязательной процедурой является промывание желудка. Чем раньше сделано промывание, тем меньших последствий можно ожидать от действия яда. Для промывания желудка используют питьевую воду из расчета 15 мл на 1 кг веса (или 1 л на год жизни). Маленьким детям желудок лучше промывать изотоническим раствором.

Отравленным щелочами хорошо промывать желудок фруктовыми соками, слабым раствором марганцовки, раствором окиси магния, а отравленным стрихнином или сердечными гликозидами (цигитоксин, препараты наперстянки) — раствором танина.

В домашних условиях для оказания первой помощи отравившимся детям очень эффективны физические антидоты, адсорбирующие яд. Это — активированный уголь, крахмал, каолин. Эти антидоты особенно эффективны при

отравлениях алкалоидами (1...2 ч. ложки угля на 200 мл воды). При отравлениях синильной кислотой, сильными щелочами и кислотами их эффект незначителен.

Родителям всегда нужно помнить, что некоторые вещества, безопасные для взрослых, ядовиты для детей. Так, прием ребенком препаратов железа, которые для взрослых совершенно безвредны, может привести к смерти ребенка. То же самое относится к алкоголю.

Дети любопытны, а маленькие вообще любят исследовать все своим ртом. У них не развито чувства опасности, и они не понимают, что делают. Ребенку все равно, что он сосет,— игрушку или мамины пилюли, лежащие возле ее кровати. Но ведь пилюли вкуснее (на них сахарная оболочка). Но одна из этих вещей грозит убить ребенка, другая — нет.

Как определить, что ребенок отравился

- Ребенок сам может сказать вам, что принял что-то, чего не следовало.
- Ребенок может показать вам или вы сами увидите какую-нибудь вскрытую емкость или упаковку возле того места, где он играл.
- Вы можете заметить следы ошпаривания или ожога у него на губах, вокруг рта.
- От ребенка более старшего возраста, которого вы вправе заподозрить в нюхании клея, может исходить характерный запах. Или он может вести себя не так, как обычно: быть или совсем вялым, или необычно шумным и дурашливым. Он может выглядеть так, как будто пьян. Все это должно вызвать у вас определенные подозрения и заставить принять необходимые меры предосторожности.

Что делать в этом случае?

- Спросите у ребенка, что случилось, не проглотил ли он что-то, чего мама ему не давала, а если проглотил, то ЧТО.
- Если ребенок теряет сознание, то поверните его на бок, чтобы при рвоте он не задохнулся рвотными массами.
- Будьте готовы начать реанимацию.
- Вызовите врача или «скорую помощь» и расскажите все, что произошло.
- Если ребенок проглотил что-нибудь едкое, сотрите с его губ как можно больше яда.
- Не давайте ребенку ничего есть и пить.

5.2. БЫТОВЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ

5.2.1. Алкоголь и его суррогаты

Алкоголь является ядом наркотического действия. Поэтому при передозировке он вызывает не только опьянение, но и отравление, иногда опасное для жизни.

Действие алкоголя на разных людей неодинаково. Зависит оно и от веса человека, и от его привычки к выпивке, и от физического развития. На людей ослабленных, больных, и особенно на детей, возбуждающе действуют даже самые малые дозы алкоголя. Большие дозы вызывают торможение коры головного мозга. Особенно сильно его действие на продолговатый мозг и его

центры, что и обуславливает все неприятные ощущения похмельного синдрома.

ПАТОЛОГИЧЕСКОЕ АЛКОГОЛЬНОЕ ОПЬЯНЕНИЕ — особое состояние, возникающее после употребления алкоголя и выражающееся в бредовых явлениях, галлюцинациях и помрачении сознания.

Патологическое алкогольное опьянение возникает нечасто. Оно может наблюдаться у лиц, длительное время подвергавшихся влиянию дополнительных вредностей (различные хронические заболевания внутренних органов, атеросклероз, усталость и т. д.).

Патологическое алкогольное опьянение может возникнуть даже после приема небольшого количества алкоголя. При этом резко меняется поведение больного: утрачивается контакт с окружающими, действия больного приобретают признаки автоматизма, возникают галлюцинации и бред. В такие моменты поведение больного отличается повышенной агрессивностью, бессмысленной жестокостью и неконтролируемостью. Состояние патологического опьянения длится от нескольких минут до нескольких часов и заканчивается глубоким сном, после чего больной ничего не помнит.

Распознавание патологического опьянения строится на внезапном изменении поведения больного, появлении у него бредовых идей и галлюцинаций, а также автоматизма в действиях и поступках.

В легких случаях отравления алкоголем отмечаются нарушения психики, тахикардия (увеличение числа сердечных сокращений), повышение артериального давления, тошнота и рвота.

В тяжелых случаях наблюдаются расстройства со стороны центральной нервной системы и сердца. При принятии слишком большой дозы алкоголя наступает угнетение дыхательного центра, дыхание становится поверхностным, пульс учащается, артериальное давление снижается, и может наступить коматозное состояние, часто заканчивающееся смертью больного.

При отравлении алкоголем или его суррогатами следует принять следующие меры скорой помощи:

Срочно очистить больному желудок (если больной находится в сознании). Для этого ему дают выпить 1...1,5 л теплой воды с добавлением соды (2 ч. ложки на литр воды). После этого, надавливая ложечкой на корень языка (или засунув два пальца в рот), вызывают рвоту.

- После трех-, четырехкратного промывания желудка больному дают выпить 2 стакана крепкого чая или кофе.
- Пострадавшего следует вывести или вынести на свежий воздух.
- Положить больному на голову лед или тряпку с холодной водой, можно сделать клизму из очень холодной воды.
- Через каждые 2 часа давать по 2 таблетки активированного угля.
- Вызвать врача

Алкогольное опьянение хорошо снимается нашатырным или мятным спиртом (20 капель спирта на стакан воды).

Если больной находится в бессознательном состоянии, то промывание желудка делают через зонд, в условиях стационара. При этом голову больного поворачивают на бок, чтобы он не захлебнулся рвотными массами.

5.2.2. Этиленгликоль

Этиленгликоль — соединение со спиртово-сивушным запахом, которое входит в состав тосола, антифриза, тормозной жидкости и некоторых антистатиков.

При попадании в организм быстро всасывается в желудке и тонком кишечнике. Выделяется почками в неизмененном виде или в виде оксалатов. При окислении в печени этиленгликоль образует токсические продукты, вызывающие отравление организма. Токсикогенная стадия длится до 5 суток. Смертельная доза 100...150 мл.

У человека, принявшего этиленгликоль, развиваются признаки легкого опьянения при хорошем самочувствии. Но иногда бывают рвота и понос. После 10-12 часов скрытого периода появляется головная боль, головокружение, жажда, тошнота, рвота, сильные боли в животе, пояснице (по типу почечной колики) и мышцах. Кожа становится сухой, гиперемированной, слизистые оболочки синевато-бледного цвета. Зрение ухудшается. Зрачки расширены. Возникает одышка, дыхание шумное, редкое. Число сердечных сокращений резко увеличивается, артериальное давление падает. Появляются клонические судороги. Смерть может наступить в первые сутки после отравления от паралича дыхательного центра.

Доврачебная помощь

- Промывание желудка и обильное питье. В воду для промывания следует добавить в качестве адсорбента следующую смесь: *танина — 1 часть, активированного угля — 2 части, жженой магнезии — 1 часть*. При отсутствии всех компонентов можно воспользоваться каждым из них в отдельности.

- Дать пострадавшему *2..3 яичных белка, стакан кефира, молока или киселя*;

- Дать пострадавшему слабительное.

- После оказания первой помощи — госпитализация.

ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ЭТИЛЕНГЛИКОЛЕМ ДАТЬ ПОСТРАДАВШЕМУ ВЫПИТЬ 100 мл ЭТИЛОВОГО СПИРТА! ЭТИЛОВЫЙ СПИРТ ЯВЛЯЕТСЯ ПРОТИВОЯДИЕМ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ЭТИЛЕНГЛИКОЛЕМ, ТАК КАК ЗАМЕДЛЯЕТ ЕГО ВСАСЫВАНИЕ В КРОВЯНОЕ РУСЛО.

5.2.3. Барбитураты

Из снотворных препаратов самыми распространенными являются барбитал, фенobarбитал, барбамил, радедорм. Летальная доза каждого из этих препаратов обычно в 10 раз больше терапевтической. Все барбитураты быстро всасываются в кишечнике, поэтому промывание кишечника при отравлении барбитуратами — одна из первых задач экстренной помощи.

Все снотворные в первую очередь действуют на центральную нервную систему, угнетая ее.

При легких отравлениях барбитуратами и в первые часы тяжелых интоксикаций наблюдается типичное наркотическое действие без нарушения дыхания и кровообращения. Но при дальнейшем всасывании яда даже легкие вначале отравления постепенно переходят в тяжелую форму с коматозным состоянием пострадавшего. Лицо, вначале часто покрасневшее, позднее становится серым и цианотичным. Дыхание обычно поверхностное, вначале

редкое, позднее в большинстве случаев учащенное. У больного возникает сонливость, апатия, оглушенность, умеренное сужение зрачков, уменьшение количества сердечных сокращений (брадикардия). При более сильном отравлении сонливость постепенно переходит в глубокий сон, сопровождающийся потерей сознания. Зрачки сужены, мышцы расслаблены, давление резко снижается. Наблюдается задержка стула и мочи. Брадикардия сменяется тахикардией. При отравлении барбитуратами для больных характерна склонность к повторной рвоте, поэтому постоянно существует опасность попадания рвотных масс в дыхательные пути больного.

При тяжелых отравлениях даже при самом эффективном лечении сон может продолжаться 6...7 дней.

Смерть при отравлении барбитуратами обычно наступает от центрального паралича дыхания и прекращения сердечной деятельности.

Несколько в стороне от отравлений другими барбитуратами стоит отравление ноксиром. Ноксирон медленно всасывается в желудке, и поэтому симптомы отравления могут появиться только через несколько часов после отравления. Токсическая доза ноксирона — 5...20 г.

Клиническая картина при отравлении ноксиром характеризуется следующими признаками: коматозное состояние (причем кома постепенно переходит из более легкой стадии в более тяжелую), редкий пульс, парез кишечника, атония мочевого пузыря.

- Если больной находится в состоянии глубокой комы — наружный массаж сердца, искусственное дыхание.

- Промывание желудка, даже если яд был принят накануне, с последующим введением солевого слабительного (если больной без сознания, промывание должен делать *только врач через зонд*).

- Дать слабительное (20...30 г магнезии на стакан теплой воды).
- Активированный уголь по 2 таблетки через каждые 2 часа
- Чай и кофе в большом количестве.
- Согреть больного.
- Госпитализировать его в ближайшее медицинское учреждение.

5.2.4. Ботулизм

Ботулизм вызывается пищевыми продуктами, зараженными токсинами палочки ботулизма. Болезнь является пищевой токсикоинфекцией и встречается во всех странах земного шара, чаще там, где население употребляет в пищу большое количество различных консервированных продуктов домашнего приготовления. Смертность от ботулизма колеблется в различных странах от 24 до 70% всех случаев заболевания.

Возбудители ботулизма в консервированных пищевых продуктах вырабатывают специфические токсины, обладающие сильным отравляющим действием на организм человека и животных при различных путях их введения (через рот, кожу, дыхательные пути). По силе воздействия на организм токсины ботулизма во многом превосходят все другие бактериальные токсины.

Возбудители ботулизма очень устойчивы во внешней среде, даже при нагревании до 100 °С они разрушаются только через 3...5 минут. Споры бацилл выдерживают кипячение в течение трех часов. Устойчивы они и к низким

температурам. При воздействии 10%-ной соляной кислоты они гибнут через час, однако способны прорасти в желудочном соке, что говорит о возможности их размножения в пищеварительном тракте.

Инкубационный период (время от проникновения возбудителя в организм до начала развития болезни) при ботулизме колеблется от двух часов до десяти дней, чаще он составляет 18...20 часов. Заболевание начинается с недомогания, общей слабости, головной боли. Температура обычно остается нормальной или повышается до минимальных цифр — 37,1...37,3 °С. Часто больные жалуются на запор и вздутие кишечника (метеоризм). Первые симптомы заболевания появляются через 2...3 часа после применения в пищу ядовитых продуктов. Больные жалуются на тошноту, рвоту, ДВОЕНИЕ В ГЛАЗАХ (очень важный диагностический симптом), паралич нёба, языка, глотки, лица, дыхательной мускулатуры. Итак, основными симптомами ботулизма являются:

- Расстройства зрения (двоение в глазах, опущение век, сужение или расширение зрачков).
- Расстройство секреции слюны и слизи (сухость во рту и носоглотке, затруднение глотания).
- Поражение голосового аппарата — хриплый, слабый, беззвучный голос.
- Дыхательные расстройства (чувство сдавления и сжатия в груди, одышка, нарушение ритма дыхания).
- Урежение ритма сердечных сокращений (брадикардия), бледность кожных покровов.
- Расслабление мышц живота, конечностей, спины.

Токсин ботулизма поражает все органы человеческого организма, в том числе центральную нервную систему, печень, почки.

Различают легкую, среднюю и тяжелую формы болезни. При тяжелой форме смерть наступает от паралича дыхательного центра при полном сохранении сознания.

При малейшем подозрении на ботулизм больные должны быть немедленно госпитализированы.

Первая помощь при ботулизме включает в себя:

- Немедленное и неоднократное промывание желудка 5%-ным раствором соды.
- Активированный уголь по 3...5 г через каждые 30 минут.
- Солевое слабительное.
- Обильное питье.
- Введение специфической противоботулинической сыворотки.

СЫВОРОТКА ДОЛЖНА БЫТЬ ВВЕДЕНА КАК МОЖНО РАНЬШЕ!

5.2.5. Грибы

Царство грибов отличается многообразием. Все грибы делятся на съедобные, условно съедобные и несъедобные. *Съедобных грибов* насчитывается около 150 видов, но в лесах России их около 20 (подберезовики, подосиновики, белые, сыроежки, лисички, маслята и др.).

Условно съедобные грибы — это грибы, которые содержат большое количество смолopodobных веществ, вредных для организма, и поэтому их надо подвергать длительной термической обработке. К условно съедобным

грибам относятся грузди, валуи, горькухи, волнушки и др. К условно съедобным грибам можно отнести также гриб-навозник, который не ядовит, но если его принимать в пищу одновременно с алкоголем — вызывает отравление. *Ядовитые грибы* — мухомор, строчки, сморчки, бледная поганка, ложные опята, сатанинский гриб. Но даже съедобные грибы при определенных условиях могут быть токсичными. Это случается тогда, когда их собирают вблизи промышленных предприятий (грибы активно вбирают в себя вредные промышленные выбросы, такие как ртуть, свинец, кадмий и т.д.), вблизи дорог, химических комбинатов, автомобильных трасс.

Не все ядовитые грибы сразу вызывают отравление. Яд одних начинает действовать уже через 15...20 минут, инкубационный период других может длиться до 48 часов. Вторые являются наиболее опасными. К ним относятся бледная поганка, поганковидный белый (весенний) и вонючий грибы, сморчки и строчки, мухоморы.

Бледная поганка

Это гриб-хамелеон. Ее часто путают с шампиньоном, зеленушкой, волнушкой. Чтобы отличить бледную поганку от этих грибов, надо знать, что у первой имеется мешковидное влагалище у основания ножки (глубоко заходящее в землю) и тонкое бахромчатое кольцо в виде манжетки в верхней трети ножки. Растет бледная поганка в июле-сентябре. Любит леса и парки.

Первые симптомы отравления бледной поганкой начинают проявляться после употребления 25 г свежего гриба через 5...7 часов. Тяжесть отравления зависит от многих причин: возраста отравленного, количества съеденных грибов, выносливости организма.

При отравлении бледной поганкой поражаются все системы организма: нервная, сердечно-сосудистая, дыхательная. Сильно страдают почки, печень, желудочно-кишечный тракт.

Симптомы. Обычно через 5...6 часов после отравления бледной поганкой появляются тошнота, сильная рвота, схваткообразные боли по всему животу, частый жидкий стул с примесью крови (стул похож на рисовый отвар, как при холере), резкая слабость, двигательное беспокойство, которое сменяется состоянием оглушенности. Смертность при отравлении бледной поганкой колеблется в пределах 50...95%.

Такая же клиническая картина развивается при отравлении поганковидными мухоморами, которые часто принимают за шампиньоны (чтобы отличить их друг от друга, надо помнить, что цвет пластинок у мухомора от белых до зеленовато-желтых, а у шампиньонов — от розовых до шоколадно-коричневых).

Сморчки, строчки

Отравление этими грибами напоминает отравление бледной поганкой, но яд их слабее. При отравлении сморчками и строчками больные жалуются на боли в животе, тошноту, рвоту, понос, кровь в стуле, иногда судороги.

При отравлении этими грибами умирают до 50% отравленных.

Мухоморы, сатанинский гриб, ложные опята, свинуха

Они составляют особую группу ядовитых грибов. Все они содержат очень ядовитое вещество — мускарин — и его соединения. При отравлении мухо-

мором, сатанинским грибом и ложными опятами симптомы отравления проявляются довольно быстро — через 15 минут-2 часа.

Основными симптомами при отравлении этими грибами являются: тошнота, рвота, частый, почти непрерывный понос, слабость. При сильном отравлении наступает обезвоживание организма, появляются судороги, коллапс, и больной погибает от сердечно-сосудистой недостаточности.

Грибы, содержащие мускарин, дают при отравлении характерную симптоматику (мускариновый синдром): чувство жара, обильное слезо-слюно-потоотделение, боли в области кишечника (по типу кишечной колики).

Лечение. Больные с грибными отравлениями должны быть в срочном порядке доставлены в стационар или в отделение реанимации, так как минуты и часы могут спасти жизнь больного.

Если же профессиональная медицинская помощь в ближайшее время или вообще невозможна, помощь может включать следующее:

- Срочное промывание желудка большим количеством воды с активированным углем.
- Давать больному активированный уголь через каждые 15 минут.
- Вызвать рвоту любым способом (если даже рвота была обильной, промывание желудка делать обязательно!).
- Сделать клизму с добавлением настоя ромашки (*1 ст. ложка цветков на 500 мл воды*).
- После клизмы дать любое слабительное, имеющееся в доме.
- Согреть больного, давать крепкий кофе, чай, растереть тело сушонкой.

Холодный компресс на голову, грелку на живот.

ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ГРИБАМИ НЕЛЬЗЯ ПРИНИМАТЬ АЛКОГОЛЬ, ТАК КАК ОН СПОСОБСТВУЕТ БОЛЕЕ БЫСТРОМУ ВСАСЫВАНИЮ ГРИБНЫХ ЯДОВ!

Травники и знахари рекомендуют при отравлении грибами использовать следующие растительные средства (как противоядие):

- Танин (*2 ч. ложки на стакан воды*). Принимать через каждый час по 10...15 капель раствора. Хороший эффект оказывают клизмы из танина (*1 ч. ложка танина на 500 мл теплой воды*).
- Чай с вином — средство, которым при отравлении грибами пользовались еще наши деды. Чай брать лучше зеленый.
- «Горчица, принимаемая в белом вине или уксусе, равно и сок капустный, противодействуют яду в случае, если кто наестся ядовитых грибов».

5.2.6. Зернышки косточковых плодов

Этот вид отравления часто встречается у детей. Отравление может наступить при употреблении ядрышек вишни, урюка, абрикосов, жердел, слив. Эти зерна содержат в своем составе вещества, которые расщепляются в кишечнике с образованием синильной кислоты, нарушающей процессы тканевого дыхания. Особенно опасны зерна горького миндаля. У взрослого человека тяжелое отравление могут вызвать 35...40 зерен, у ребенка — 10...15.

Первые признаки отравления появляются через 3...4 часа. Больной чувствует слабость, головокружение, головную боль, тошноту. В более

тяжелых случаях к вышеперечисленным явлениям присоединяются рвота, потеря сознания, судороги, одышка, коллапс, шок. *Первая помощь* при отравлении косточковыми заключается прежде всего в промывании желудка большим количеством воды с последующим приемом внутрь активированного угля, яичного белка, молока и других обволакивающих средств. Затем делается глубокая клизма.

При необходимости прибегают к реанимации — искусственное дыхание и непрямой массаж сердца.

5.2.7. Йод

Вдыхание паров йода сопровождается примерно такой же клинической картиной, как и при отравлении хлором. У отравленных йодом вокруг губ и рта появляются темно-бурые пятна, видимые слизистые носоглотки также бурого цвета. При дыхании больного в воздухе ощущается запах йода.

Признаки отравления: слезотечение, сильные боли в желудке, схваткообразные боли по всему кишечнику, рвота бурыми массами с сильным запахом йода.

При тяжелых отравлениях йодом у больных может развиваться бронхоспазм, отек голосовых связок, отек легких. Артериальное давление у них снижено, возможно развитие параличей. Если у больного имеется аллергическая реакция на йод, то у него может развиваться анафилактический шок. Смерть может наступить при приеме 3...5 г йода от отека легких или сосудистого коллапса.

Первая помощь: промывание желудка большим количеством воды с крахмалом, клизмы. Больному дают пить крахмальный или мучной клейстер, разбавленный водой, молоко, яичный белок, размешанный в воде.

5.2.8. Керосин

Признаками отравления являются: резкая слабость, боль по всему животу, понос, редкий пульс, расширение зрачков.

Лечение: любым способом вызвать рвоту (давать рвотные средства, в большом количестве подсоленную теплую воду). После того как больного вырвет, давать ему пить отвар льняного семени, молоко, воду со взбитым белком, активированный уголь по 2...3 таблетки через каждый час, крахмал.

5.2.9. Концентрированные кислоты

В быту наиболее часто происходит отравление серной и хлористоводородной («паяльной») кислотой. Затем по частоте ожогов следуют соляная, азотная кислоты и так называемая «царская водка» — смесь соляной и азотной кислот.

При приеме концентрированных (крепких) кислот внутрь у пострадавшего быстро развивается тяжелое состояние из-за обширных ожогов слизистой рта, глотки, пищевода, желудка. Это состояние усугубляется еще и тем, что продукты распада кислот, всасываясь в кровь, отравляют организм.

При приеме крепких кислот внутрь у пострадавшего можно наблюдать следующие *симптомы*: слизистая оболочка губ, рта, зева, задней стенки глотки обожжена, отечна, места ожогов покрыты налетами; струп различной окраски в зависимости от кислоты, вызвавшей ожог, серо-черный при ожоге серной кислотой, желтый — азотной, беловатый — соляной, светло-серой или бурой — уксусной. Часто бывают ожоги кожи лица около рта и шеи. Отмечается

резкая боль в местах ожога. Глотание и даже прохождение жидкой пищи затруднено (иногда до полной непроходимости). Резко усилено выделение слюны. Почти всегда наблюдается мучительная рвота кислыми массами с примесью крови. Пострадавший возбужден, стонет. Сильная боль в области желудка. У больных быстро возникает болевой шок. Возможны нарушения дыхания (из-за отека гортани) и сердечная слабость.

Лечение. Как можно раньше осторожно сделать промывание желудка обильным количеством теплой воды (до 10 л) с добавлением соды, или сделать 2%-ный раствор жженой магнезии для промывания (*20 г на 1 л воды*) или же промывать известковой водой, давать яичный белок, кефир, молоко, активированный уголь, отвар льняного семени, крахмальный отвар, ледяную воду с золой и яичным белком. До прихода врача больного надо хорошенько укутать и уложить в постель.

ГОСПИТАЛИЗАЦИЯ ОБЯЗАТЕЛЬНА!

При попадании кислоты на лицо или кожу тела нужно срочно смыть ее большим количеством воды с добавлением щелочи, мела, магнезии, гашеной извести. Для этой же цели может быть использовано молоко или мыльная вода.

При отравлении фенолом или карболовой кислотой хорошим противоядием является известковый сахар, который готовится по следующему рецепту: *сахар — 16 частей, вода — 40 частей, гашеная известь — 5 частей.*

Раствор должен настояться в течение 3 суток (чаще помешивать), затем его отфильтровывают через бумагу и выпаривают на водяной бане.

ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ФЕНОЛОМ И КАРБОЛОВОЙ КИСЛОТОЙ БОЛЬНОМУ НЕЛЬЗЯ ДАВАТЬ ЖИРЫ И МОЛОКО! ПРИ ОТРАВЛЕНИИ КИСЛОТАМИ НЕЛЬЗЯ ДАВАТЬ РВОТНЫЕ СРЕДСТВА!

5.2.10. Колбаса, мясо, сало

В мясных продуктах, таких как колбаса, свинина, консервы, ветчина, при неправильном хранении часто образуется так называемый колбасный яд. При этом внешний вид продукта не изменен и визуально трудно определить его непригодность к употреблению.

Основными **симптомами** при отравлении колбасным ядом являются: головокружение, тошнота, рвота, урчание в животе, боль под ложечкой, затрудненное дыхание. Быстро наступает сердечная слабость. Зрачки расширены, на свет не реагируют. В домашних условиях, когда поблизости нет врача или медицинского учреждения, следует принять следующие меры:

- Если у больного нет рвоты, вызвать ее, пощекотав пальцем или перышком в горле. Можно дать стакан мыльной воды (мыло берется хозяйственное) или 200 мл теплой воды с 1 ч. ложкой соли. В качестве рвотного средства можно использовать также морскую воду. Следует стремиться к тому, чтобы рвота была обильной.

- Дать пострадавшему любое слабительное, которое есть под рукой.
- Сделать клизму.
- Растереть тело шерстяной тряпкой, на живот положить грелку с горячей водой.
- При ослаблении работы сердца давать кофе, эфирно-валериановые капли, настойку боярышника, корвалол или валокардин.

- Обложить больного грелками, давать ему горячее питье в большом количестве.

100 мл 3%-ной перекиси водорода и 200 мл 3%-ной уксусной кислоты.

- После промывания желудка давать больному питье — *0,5%-ный раствор аскорбиновой кислоты и 0,5%-ный раствор новокаина.*

- Открыть двери и форточки — обеспечить пострадавшему доступ свежего воздуха.

- Дать что-нибудь обезболивающее.

- Если есть возможность, ввести подкожно 0,5 мл 0,1%-ного раствора атропина

- Обработать полость рта и кожу вокруг рта тампоном, смоченным 1%-ным раствором аскорбиновой кислоты (аскорбиновая кислота, вступая в реакцию с марганцем, образует нетоксичные соединения, которые затем легко выводятся из организма).

- При отсутствии аскорбиновой кислоты кристаллы марганца можно удалить с тканей салфеткой, смоченной смесью из воды, 3%-ного раствора перекиси водорода и 3%-ной уксусной кислоты (все берется в соотношении 1:1:1).

- Обязательно вызвать врача на дом или доставить больного в лечебное учреждение.

5.2.11. Окись углерода (СО – угарный газ)

Угарный газ — окись углерода — опасен тем, что, попадая в кровь, образует с гемоглобином крови стойкое соединение — карбоксигемоглобин. В результате доставка кислорода тканям резко уменьшается. Кроме того, снижается и способность тканей •отощать кислород. Все это ведет к кислородному Голоданию и нарушению работы всех систем организма

Угарный газ является продуктом неполного сгорания различных видов топлива. Он не имеет ни вкуса, ни запаха, что увеличивает опасность отравления. В домашних условиях отравление угарным газом может произойти в том случае, если печная задвижка закрыта до того, как прогорело топливо. То же самое может произойти, если человек заснул в легковом автомобиле с включенным двигателем и полностью закрытыми окнами.

Различают две степени отравления угарным газом — легкую и тяжелую.

При **легкой степени** больной жалуется на сильную головную боль (голова как бы «стянута обручем»), боль в области лба, висков, шум в ушах, головокружение, слабость, сердцебиение, тошноту, боль в груди, рвоту, шум в ушах, мелькание «мушек» перед глазами. Больной находится в сознании, но он как бы «оглушен».

При **тяжелой степени** отравления сознание больного затемнено, дыхание поверхностное, пульс частый, зрачки расширены. Нарастает слабость, особенно нижних конечностей. Сонливость. Потеря сознания, глубокая кома. Узкие вначале зрачки постепенно расширяются, перестают реагировать на свет. Кожа лица красная, губы вишнево-красные. Постепенно температура тела повышается до 40 и более градусов.

При отравлении угарным газом **первая помощь** состоит в проведении следующих мероприятий:

- Немедленно вынести пострадавшего из зоны действия угарного газа, обеспечить ему приток свежего воздуха (открыть форточки, двери, включить вентилятор, положить на ветерке и т. д.).

- Если есть возможность, дать пострадавшему подышать кислородом.
- На голову и грудь пострадавшему следует положить холодный компресс или пузырь со льдом.

- Народная медицина рекомендует намочить марлю или салфетку мочой и положить на лоб больному (можно обвязать этой повязкой голову больного).

- Хороший эффект оказывает повязка на голову из полотенца, смоченного муравьиным уксусом.

- Когда больной вынесен на чистый воздух, полезно протирать ему лицо, виски и грудь уксусом и давать пить уксус, разведенный водой.

- Если больной в сознании — напоить его крепким кофе, чаем.

- Если больной находится в бессознательном состоянии, через каждые 5 минут давать ему нюхать нашатырный спирт, жженую вату или бумагу.

- Давать больному нюхать тертый хрен с солью.

- Если больной находится в тяжелом состоянии, то следует сделать следующее: *вода — 800 мл, овес или ячмень — 1 ст. ложка, листья просвирняка — 1 ст. ложка, соль — 1 ст. ложка, конопляное или льняное масло — 2 ст. ложки.*

Овес или ячмень с листьями просвирняка кипятить в воде 5 минут, затем всыпать в состав соль и конопляное или льняное масло. Сделать клизму из полученного состава.

- При остановке сердца или отсутствии дыхания проводят реанимационные мероприятия (непрямой массаж сердца, искусственное дыхание).

- Когда больной придет в сознание, дать ему выпить 2-3 стакана крепкого чая из верхушек душицы (или из ромашки, шалфея, мяты, липового цвета).

- После оказания первой помощи — немедленная госпитализация.

5.2.12. Пищевые отравления

Пищевые отравления начинаются обычно внезапно, после короткого инкубационного периода, и характеризуются острым, но непродолжительным течением. Заболевание часто носит массовый характер.

Пищевые отравления могут быть бактериального и небактериального происхождения. К первым относятся ботулизм, пищевые токсикоинфекции, ко вторым — отравления веществами животного или растительного происхождения.

Из всех перечисленных видов отравлений в быту чаще всего встречаются пищевые токсикоинфекции — острые кишечные заболевания, связанные с приемом пищи, инфицированной патогенными и условно патогенными микроорганизмами и их токсинами.

При пищевой токсикоинфекции клиническая картина складывается из следующих симптомов: общее недомогание, тошнота, рвота, понос. Температура поднимается до 38...39 °С. Жидкий стул бывает до 10 раз в сутки. Иногда он содержит примеси слизи и прожилки крови. Заболевание продолжается от 3 до 6 дней.

При легких формах заболевания больные выздоравливают и без лечения (только голод или строгая диета в течение 3 дней). При тяжелом отравлении *доврачебная помощь* должна включать в себя следующие мероприятия:

- Сообщить лечащему врачу о пищевом отравлении.
- Выявить причину отравления.
- Принять меры по оказанию первой помощи.
- Не допускать обезвоживания организма пострадавшего человека.

При пищевых отравлениях народная медицина рекомендует *следующие средства*:

- Раннее обильное промывание желудка слабыми растворами марганцевокислого калия и соды.
- Принимать активированный уголь по 3...5 г через каждые 15 минут в течение часа (есть специально обработанная глина, продающаяся в порошках, она тоже может быть применена в качестве адсорбента).
- В качестве старинного рвотного средства используется следующий состав: 1 ч. ложка порошка горчицы в стакане теплой воды. Смесь выпивается одномоментно и действует почти моментально.
- Постельный режим, грелка на живот, строгая диета.
- Молочко семян чертополоха (помогает печени быстрее переработать токсические вещества, попавшие в организм). Принимать по 10...15 капель каждые 30 минут (можно готовить и принимать экстракт семян чертополоха в той же дозировке).
- Снять симптомы отравления помогают также такие растительные препараты, как имбирь (концентрированные капли или экстракт), чеснок, настои и отвары из корня одуванчика, чай из подорожника.
- Последствия пищевого отравления можно лечить большими дозами витамина С (по 1 г через каждый час в течение 3 часов).
- Нейтрализуют токсины, попавшие в организм, такие продукты, как черный чай, лимонная вода, взвесь магнезии, лук.
- Касторовое масло, разведенное в воде, при приеме внутрь также уменьшает опасность отравления (*1...2 ст. ложки касторового масла вылить в стакан с лимонным соком* и пить по глотку через каждые 3...5 минут).
- Изгнанию токсинов из организма способствует прием таких растительных лекарственных препаратов, как астрагал, элеутерококк, морские микроводоросли.
- Хорошая сауна или баня изгоняет токсины из организма вместе с потом.
- В старинных народных лечебниках при отравлении минеральными ядами (сулема, ртуть, сурик, мышьяк, ярь, белила) рекомендуется взять 1 кг чистой просеянной золы, залить ее 3 л воды и кипятить в течение 10 минут. Затем слить чистый щелок и давать пить пострадавшему по 150 мл через каждые 15 минут. Запивать парным молоком (пить тоже по стакану). Лечение продолжать до тех пор, пока не исчезнут боли и жжение в желудке.
- При отравлении любыми ядами народная медицина рекомендует пить молоко с постным маслом.

- При всех видах отравлений знахари и целители советуют **не ложиться** (как бы плохо ни было), а ходить, чем больше, тем лучше. Из 2...3 отравившихся одним и тем же ядом в 90% случаев погибает тот, кто не может превозмочь себя и лечится в постель, тот же, кто из последних сил старается ходить, даже бегать — выживает. Это объясняется тем, что кроме двух почек, у каждого из нас есть еще и «третья» — кожа: при ходьбе организм с потом выбрасывает яды, очищая себя. Полезны также теплые ванны, душ для смывания с кожи продуктов отравления.

- Китайская медицина рекомендует при острых пищевых отравлениях и в период реабилитации после отравления провести несколько курсов массажа:

1. Больной ложится на кушетку вниз лицом, а оказывающий помощь массирует позвоночник и части тела, расположенные вдоль него.

2. В положении пациента на спине подушечкой большого пальца массируется область над пупком (3 минуты).

3. Большим пальцем проводится точечный массаж точки, расположенной между бровями. Сделать 30...40 надавливаний.

4. Массаж точки, расположенной на расстоянии ширины одного пальца от внешнего конца брови.

- Пострадавшему от пищевого отравления рекомендуется покой, большое количество жидкости, постельный режим и голодание. Потребление пищи обычно вызывает ухудшение общего состояния.

За медицинской помощью следует обращаться только в тех случаях, когда:

- Пищевое отравление не проходит в течение недели.
- Температура у пострадавшего больше 37,5 °С.
- В течение 1...2 дней отмечаются сильная рвота и понос, которые не прекращаются при применении домашних средств.
- Больным является ребенок или пожилой человек.

5.2.13. Табак

Растение табак в своем составе содержит сильный яд — никотин, под действием которого замедляется ток крови в капиллярах. Сосуды судорожно сокращаются во время курения и почти полчаса после него. Поэтому человек, выкуривающий каждые 30 минут по сигарете, держит свои сосуды в постоянном спазматическом состоянии. Кроме того, раздражая надпочечники, никотин заставляет их выделять повышенное количество адреналина, что приводит к дополнительному сужению сосудов и повышению артериального давления. Постоянный спазм сосудов ведет к изменению их стенки и в конечном итоге — к стенокардии.

Никотин, так же как кофе или чай, является «кнутом» для сердца, которое, чтобы восстановить нормальное кровоснабжение органов, должно совершить в сутки на 10...15 тысяч сокращений больше. Сердце быстро изнашивается, жизнь укорачивается.

Постоянное курение, особенно по утрам, ведет к развитию язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, к прогрессирующему ухудшению слуха и зрения. Большинство хронических заболеваний легких вызывается никотином.

Острое отравление никотином встречается довольно редко. Это бывает в случаях, когда ребенок впервые доберется до сигарет и накурится «до отвала» или когда некурящий человек попадает в очень прокуренную комнату.

Первая помощь при отравлении никотином заключается в следующем:

- Вынести человека на свежий воздух, расстегнуть ему одежду, дать доступ кислорода.
- Каждые 15 минут больному следует давать *нашатырно-анисовые капли* (15...20 капель на прием) или *раствор танина* (по 1 ст. ложке).

5.2.14. Атропин и атропинсодержащие вещества

Атропин и атропиноподобные вещества быстро всасываются в желудке и кишечнике. Первые симптомы отравления появляются уже через 20...30 минут. Если атропин попал в организм вместе с алкоголем, то период интоксикации организма задерживается на несколько часов.

Отравления атропином и атропиноподобными препаратами развиваются случайно или преднамеренно, при попытке самоубийства.

В клинической картине отравления основными являются неврологические, психические и вегетативные расстройства. Симптомы отравления зависят от дозы яда, психического и физического состояния больного, его возраста и индивидуальной чувствительности к яду,

Различают четыре степени тяжести отравления. При *легком отравлении* у больного наблюдается состояние временного оглушения (многоглаголивый, желание шутить, состояние эйфории), расстройство внимания и памяти. Речь больного бессвязна, малопонятна. Он жалуется на чувство сухости во рту. Иногда у него возникают галлюцинации.

При *второй степени тяжести* больной становится суетливым, многоглаголивый, беспокойным. Ему кажется, что он что-то потерял, он ищет свои вещи, рабочие инструменты. Возникают галлюцинации: больной видит маленьких человечков, маленьких животных, насекомых, ящериц. Память у него сильно нарушена. Он начинает говорить, но моментально теряет нить мыслей. При внешнем осмотре заметна гиперемия лица, сухость губ, расширение зрачков. Болевая и температурная чувствительность повышена. Больного беспокоит одышка.

При *третьей, тяжелой, степени* отравления зрительные галлюцинации, возникающие у больного, приобретают характер небольших сценических постановок. Он видит устрашающие образы, может увидеть собственные похороны и т. д. Больной много говорит, но речь его представляет просто набор слов. Чувствительность у него сильно повышена, и даже при прикосновении он ощущает боль. Наблюдается сильная одышка, артериальное давление повышено, пульс учащен до 120 ударов в минуту.

В самых тяжелых случаях (*четвертая степень* отравления) у больного развивается коматозное состояние, от которого он может погибнуть. Тонус мышц напряжен, заметны подергивания отдельных групп мышц, зрачки расширены и не реагируют на свет. Кожа сухая, температура тела повышена, пульс до 120 ударов в минуту.

Доврачебная помощь:

- Промывание желудка эффективно только в первые 1,5...2 часа после отравления.
- Во время психомоторного возбуждения положение больного следует фиксировать.
- Постоянно наблюдать за ним.

ОБЯЗАТЕЛЬНО ГОСПИТАЛИЗИРОВАТЬ!

5.2.15. Димедрол, супрастин, тавегил

При отравлении этими препаратами клиническая картина зависит от количества принятого яда, но в общих чертах протекает по типу отравления аминазином.

При небольшом количестве принятого яда (1...2 г) больной жалуется на сухость слизистых оболочек, звон в ушах, мышечную слабость, двоение в глазах, нарушение походки, признаки оглушенности.

При тяжелой форме отравления (4...5 г) состояние пострадавшего становится более тяжелым. У него появляется страх, он пуглив, речь его бессвязна, слизистые оболочки сухие. Налицо признаки двигательного возбуждения, которое сменяется состоянием оглушения. Затем больной впадает в поверхностную кому. Если указанные препараты были приняты больным на фоне алкогольного опьянения, то его состояние становится намного тяжелее. У него наблюдается сильное сердцебиение — до 140 ударов в минуту (тахикардия) — и другие нарушения в работе сердца. Иногда появляются судороги и перебои с дыханием. Смерть может наступить от паралича дыхательного центра.

Неотложная помощь:

- Промыть желудок несколько раз большим количеством воды.
- Дать солевое слабительное.
- Давать кофе и чай постоянно.
- Срочная госпитализация в лечебное учреждение.

5.2.16. Опий, морфин, героин

Группа опия и морфина оказывает на организм избирательное наркотическое и нейротоксическое действие. Токсическая доза морфина — 60 мг, смертельная — (принятая внутрь) от 100 до 1000 мг.

Наиболее восприимчивы к этой группе наркотиков лица ослабленные, пожилые, новорожденные, больные атеросклерозом.

При приеме внутрь морфин быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте (опий — во время курения — через легкие). Обезвреживаются наркотические вещества в печени, а выводятся через почки.

При отравлении морфином или его производными появляется гиперемия лица, головокружение, ощущение жара и жажды, тошнота. Часто пострадавший (или наркоман) видит сны наяву. В следующей фазе появляется бледность кожных покровов, брадикардия, состояние оглушенности, сужение зрачков. Отравленный теряет сознание и может находиться в таком состоянии до двух суток. При этом дыхание у него поверхностное, едва заметное, редкое и нерегулярное, он бледен, зрачки максимально сужены, на свет не реагируют.

При сильном отравлении пульс становится частым, прерывистым, затем наступает паралич глотательных мышц, судороги, и больной погибает при явлениях дыхательной недостаточности и от остановки сердца.

Осложнения: отек легких, отек мозга, развитие пневмонии.

Первая помощь:

- Дать больному любое рвотное, которое окажется под рукой (рвотный корень). Повторять прием рвотного средства через каждые 15 минут.
- При отравлении опиумом давать внутрь муку из семян горчицы *сарептской* по 1 щепотке через каждые 10...15 минут (порошок горчицы помогает вызвать рвоту и понос).
- После того как больного хорошо вырвет, дать ему 2 стакана воды, слегка подкрашенной крупинками марганцово-кислого калия.
- Ни в коем случае нельзя давать больному засыпать. Его нужно обрызгивать водой, водить по комнате, бить по щекам, колоть булавками, давать нюхать нашатырный спирт. Для отравившегося опиумом или морфином сон — это смерть.
- Опустить ноги пострадавшего в горячую воду, на голову положить холодный компресс или пузырь со льдом.
- Внутрь давать отвар дубовой коры, крепкий чай, кофе.
- Противоядием при отравлении наркотиками является *атропин* (давать по 20 капель на прием через каждые 2 часа, не более 3 раз).
- Дать 2...3 яичных белка на литр воды.
- Отправить пострадавшего в любое медицинское учреждение.
- До прибытия врача согревать тело больного.

5.2.16. Сердечные гликозиды (дигоксин, дигитоксин, препараты наперстянки, ландыша и т. д.)

Смертельная доза гликозидов обычно в 10 раз - превышает терапевтическую. Отравлению больше подвержены ослабленные люди, больные с заболеваниями сердца, старики, дети.

Симптомы отравления не зависят от пути поступления яда. Обычно пострадавшие жалуются на тошноту, рвоту, боли в животе, понос, головную боль, головокружение, расстройства зрения. Часто у отравленных гликозидами появляется бессонница, возбуждение, бред. Могут возникнуть галлюцинации.

Смерть наступает в результате остановки сердца.

Доврачебная помощь:

- При отравлении через желудочно-кишечный тракт следует хорошо и неоднократно промыть желудок.
- Дать пострадавшему солевое слабительное, активированный уголь.
- Принять внутрь вазелиновое масло (200 мл).
- Обеспечить приток свежего воздуха или по возможности сделать ингаляцию кислорода
- Вызвать врача или отправить пострадавшего в лечебное учреждение.

5.3. ПРОМЫШЛЕННЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ

5.3.1. Аммиак

Аммиак — газ с резким запахом, почти в два раза тяжелее воздуха. Используется в промышленности (при монтаже холодильников, на сахарных

заводах, на нефтехимических и лакокрасочных предприятиях). Применяется при производстве удобрений и взрывчатых веществ. С водой или влагой воздуха образует нашатырный спирт. Аммиак попадает в организм через дыхательные пути или кожу. Оказывает на организм раздражающее и удушающее действие и нарушает свертываемость крови. При воздействии на человека больших доз аммиака быстро наступает смерть.

Симптомы отравления. При вдыхании паров аммиака возникают признаки раздражения слизистых оболочек глаз и дыхательных путей. Их интенсивность зависит от концентрации газа. Аммиак вызывает слезотечение, насморк, частое чихание, слюнотечение, гиперемию лица, потоотделение, судорожный кашель, чувство стеснения в груди. Иногда он может вызвать ларингоспазм и отек голосовых связок.

Человек, попавший в зону действия паров аммиака, испытывает удушье, беспокойство, головокружение, боль за грудиной. Затем начинается рвота.

Пострадавший может потерять сознание, у него развиваются судороги. Если воздействие паров продолжается, наступает сильная мышечная слабость, появляются признаки расстройства дыхания и кровообращения. Смерть наступает при явлениях сердечно-сосудистой недостаточности.

Впоследствии, уже после излечения, могут наступить различные неврологические нарушения: выпадения памяти, различные тики, понижение слуха и болевой чувствительности, а также помутнение хрусталика и роговицы. В конце концов пострадавший может лишиться зрения.

Если человек попал в зону, отравленную аммиаком, то он должен спуститься в подвал или на нижний этаж здания (аммиак легче воздуха!). Нельзя покидать зону бегом. Нужно стараться идти медленным шагом, прикрыв рот и нос шарфом, перчатками или головным убором. *Выйдя из зоны поражения, ни в коем случае нельзя принимать спиртное или курить!* При оказании помощи пострадавшим нужно надевать защитный костюм, сапоги, перчатки, противогаз.

Доврачебная помощь:

- Как можно быстрее вынести пострадавшего из зоны поражения.
- Делать ингаляцию кислорода или обеспечить свежий воздух.
- Необходимо промыть горло, нос и полость рта чистой водой 10-15 минут (лучше с добавлением лимонной или глютаминовой кислоты).

- Если даже отравление аммиаком было легким, пострадавшему закапать в глаза 0,5%-ный раствор дикаина, закрыть глаза светозащитной повязкой или надеть темные очки.

- При попадании яда на кожу место загрязнения хорошо промыть водой, наложить чистую повязку.

- При попадании яда в желудок — промыть желудок.

ГОСПИТАЛИЗАЦИЯ ВСЕХ ПОСТРАДАВШИХ ОБЯЗАТЕЛЬНА,

5.3.2. Соединения тяжелых металлов и мышьяка

Отравления соединениями тяжелых металлов и мышьяка известны с давних времен. В средние века сулема и мышьяк были наиболее распространенными неорганическими ядами, которые использовали с криминальной целью как в политике, так и в быту.

Летальность при отравлениях соединениями тяжелых металлов и мышьяка, раньше достигавшая 85%, сейчас значительно снизилась и составляет 20...25% всех отравившихся.

Смертельная доза: растворимых соединений ртути — 0,5 г, каломели — 1...2 г, медного купороса — 10 г, мышьяка — 0,1...0,2 г.

Органические и неорганические соединения тяжелых металлов и мышьяка используются во многих отраслях промышленности в качестве сырья или побочных продуктов, применяются в сельском хозяйстве как гербициды и инсектициды (гранозан и др.). Мышьяк и некоторые тяжелые металлы входят в состав различных лекарств.

Клиническая картина при отравлении соединениями тяжелых металлов и мышьяка разнообразна и зависит от многих причин: состояния организма пострадавшего, принятой дозы, вида яда и т. д., но в любом случае в первую очередь поражается желудочно-кишечный тракт. У больных появляется металлический привкус во рту, боль при глотании, по ходу пищевода, боль в животе, тошнота, рвота. В тяжелых случаях бывает понос и возникают желудочно-кишечные кровотечения.

Прием больших доз мышьяка приводит к выраженному поражению центральной нервной системы: появляются общие судороги, состояние сопора (сильного оглушения), коллапс, кома.

Доврачебная помощь:

- Удалить из желудка токсические продукты, вызвать рвоту (ипекакуана, рвотный корень, теплая подсоленная вода в большом количестве и т. д.).
- Через каждые 5 минут давать больному жженую магнезию по 1 ч. ложке (для получения раствора *1,5 ст. ложки магнезии растворяют в 200 мл воды*). Если в наличии есть специальное «мышьяковистое противоядие», которое часто бывает в специальных аптечках, то следует давать его больному через каждые 5 минут по 1 ст. ложке.
- Промыть кишечник, сделать глубокую клизму из чистой воды.
- Постоянно согревать больного.
- Народная медицина рекомендует при отравлении мышьяком, сулемой, ярью и другими минеральными ядами принимать коровье молоко, коровье масло, деревянное масло, растительный жир, древесный уголь в порошке.

ПРИ ОТРАВЛЕНИИ МЫШЬЯКОМ И СОЕДИНЕНИЯМИ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ НЕЛЬЗЯ ДАВАТЬ БОЛЬНОМУ НИКАКИХ КИСЛЫХ НАПИТКОВ И НАШАТЫРНОГО СПИРТА!

5.3.3. Оксиды азота

Нитрозные газы (окись, двуокись, трехокись азота) образуются при взаимодействии азотной или азотистой кислоты с металлами или органическими материалами. Смертельная доза нитрозных газов — 0,005 об. % при экспозиции в течение минуты. После вдыхания этих газов у пострадавшего выявляются ожоги верхних дыхательных путей, отек голосовых связок, отек легких. Картина интоксикации такая же, как при отравлении хлором.

Доврачебная помощь:

- Больного необходимо срочно вынести или вывести из зоны заражения.
- Делать ингаляции кислорода.

- Промыть глаза, нос и рот проточной водой.
- Если больного мучает сильный кашель, дать ему таблетку кодеина или любой противокашлевый препарат.
- При нарушении работы сердца или отсутствии дыхания проводить реанимационные мероприятия (наружный массаж сердца, искусственное дыхание).

5.3.4. Дихлорэтан

Дихлорэтан широко используется в качестве органического растворителя как в промышленности, так и в сельском хозяйстве. В быту дихлорэтан получил распространение как составная часть клеев для пластмассовых изделий.

Отравление дихлорэтаном может произойти через желудочно-кишечный тракт, через дыхательные пути и кожные покровы. При отравлении через рот дихлорэтан быстро всасывается в желудке, причем всасывание ускоряется, если он принят на фоне алкогольного опьянения.

Как ядовитое вещество дихлорэтан действует на печень, центральную нервную систему и сердце. При отравлении этим веществом максимальная концентрация его в крови наблюдается через 3...4 часа.

Больные жалуются на тошноту, рвоту, обильное слюнотечение, боли по всему животу, понос, головную боль. Отмечается резкое возбуждение центральной нервной системы. В конечной стадии — почечная и печеночная недостаточность, почечная кома, шок.

Первая доврачебная помощь:

- Обильное, неоднократное промывание желудка в максимально ранние сроки.
- Принять внутрь 100...150 мл вазелинового или касторового масла.
- Провести процедуру промывания желудка и введения масла 2...3 раза с интервалом в 2...3 часа.
- При нарушении работы сердца и легких необходимы методы реанимации — непрямой массаж сердца и искусственное дыхание.
- Обязательно госпитализировать больного.

5.3.5. Метиловый спирт (метанол, древесный спирт)

При приеме метилового спирта появляется небольшое раздражение слизистых и признаки алкогольного опьянения. После латентного периода, который длится от 12 до 40 часов, больного начинает беспокоить головокружение, появляется головная боль, слабость, тошнота и рвота, боли в животе, в мышцах, в области сердца. Обычно у пострадавших сильно страдает зрение. Больные жалуются на туман перед глазами, мелькание «мушек», нечеткое видение различных предметов. Иногда наступает слепота. При тяжелых отравлениях метанолом кожа холодная, «мраморная», дыхание неравномерное и шумное, артериальное давление низкое. Часто появляются судороги на фоне психомоторного возбуждения. На третьи-четвертые сутки развивается острая почечная недостаточность. Смерть наступает в результате центрального паралича дыхания.

Доврачебная помощь:

- Первой необходимой мерой является промывание желудка и обильное питье. В воду для промывания следует добавить в качестве адсорбента следующую смесь: *танина — 1 часть, активированного угля — 2 части, жженой магнезии — 1 часть*. При отсутствии всех компонентов можно воспользоваться каждым из них в отдельности. Дать пострадавшему 2...3 яичных белка, кефира, молока или киселя в достаточном количестве.

- Дать пострадавшему слабительное.

- После оказания первой помощи — госпитализировать пострадавшего.

ПРИ ОТРАВЛЕНИИ МЕТИЛОВЫМ СПИРТОМ ИЛИ ЭТИЛЕНГЛИКОЛЕМ ДАТЬ ПОСТРАДАВШЕМУ ВЫПИТЬ 100 мл ЭТИЛОВОГО СПИРТА!

ЭТИЛОВЫЙ СПИРТ ЯВЛЯЕТСЯ ПРОТИВОЯДИЕМ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ЭТИМИ ВЕЩЕСТВАМИ, ТАК КАК ЗАМЕДЛЯЕТ ИХ ВСАСЫВАНИЕ В КРОВЯНОЕ РУСЛО.

5.3.6. Производные бензола, анилина

Производные бензола, анилина относятся к группе метгемоглобинообразующих ядов. Применяются они в производстве красок, каучука, пестицидов, удобрений, взрывчатых веществ, лекарственных препаратов.

Отравления этими препаратами чаще всего возникают после попадания яда в желудочно-кишечный тракт. Эти яды очень быстро всасываются. Действие их заключается в том, что они нарушают транспортировку кислорода в организме (воздействуя на гемоглобин крови, они образуют метгемоглобин, то есть окисляют двухвалентное железо в трехвалентное, при этом теряется способность гемоглобина транспортировать кислород).

Клиническая картина при отравлении этими соединениями в легких случаях сводится к следующему: жжение во рту и глотке, сильная рвота, желудочно-кишечные колики (иногда с кровью), чувство усталости, головокружение, головная боль.

При отравлениях средней тяжести появляется резкая синюшность слизистых оболочек и кожи, головная боль и головокружение усиливаются. Отравленный становится сонливым, у него несвязная речь, нарушается походка, появляется одышка и тахикардия.

Тяжелое отравление развивается бурно. Признаки отравления появляются через 1...2 часа. Больные жалуются на резкую головную боль, тошноту, рвоту. Цвет лица у них серовато-синюшный, у некоторых очень тяжелых больных кожа и видимые слизистые почти черно-синие. У них возникает сильная одышка, беспокойство, учащение числа сердечных сокращений, снижение артериального давления. При неоказании медицинской помощи возникают параличи, сознание теряется, развивается глубокая кома, появляются судороги по типу эпилептических. Отравившиеся иногда умирают уже в первые сутки от остановки дыхания или нарушения кровообращения.

Доврачебная помощь:

- Промыть желудок, дать активированный уголь.

- Если отравление произошло после приема анилина или нитробензола, дать больному выпить вазелиновое, подсолнечное или касторовое масло (100мл).

- Обеспечить свежий воздух или ингаляции кислорода.
- Всех отравленных нужно срочно госпитализировать в медицинское учреждение.
- Нельзя давать алкоголь, молоко, солевые слабительные.

5.3.7. Сернистые соединения

Сернистые соединения применяют в холодильных установках, в пищевой, кожевенной и целлюлозной промышленности. В домашних условиях они используются в качестве дезинфицирующих, отбеливающих и консервирующих средств.

Сернистый газ обладает сильным раздражающим действием, так как при контакте с водой образует серную и сернистую кислоты. Газ попадет в организм через дыхательные пути. Симптомы отравления сернистым газом такие же, как при отравлении хлором: слезо- и слюноотечение, раздражение и боль в глазах, одышка и удушье, судорожный кашель, тошнота, рвота.

Доврачебная помощь:

- Вынести или вывести больного на свежий воздух.
- Расстегнуть одежду, обеспечить приток кислорода.
- Положить мокрое полотенце на лоб и затылок.
- Вызвать врача.

5.3.8. Фосфорорганические соединения (инсектициды)

Фосфорорганические соединения широко применяются в сельском хозяйстве в качестве инсектицидов и гербицидов для обработки зерновых и зернобобовых культур, виноградников и садов.

К этим соединениям относятся такие препараты, как тиофос, карбофос, хлорофос и др. Отравление происходит при попадании этих веществ на кожные покровы, в дыхательные пути и желудок.

При отравлении фосфорорганическими соединениями различают три стадии отравления.

В *первой стадии* больной возбужден, жалуется на чувство стеснения в груди, головокружение, тошноту, снижение зрения. Появляются нарушения психической сферы: больной становится агрессивным, часто отказывается от лечения, его преследует чувство страха. По мере всасывания ядовитого вещества в кровь у больного появляется потливость, слюноотечение, рвота, повышение артериального давления, учащение пульса. Появляются режущие боли в области желудка.

На *второй стадии* отравления появляются судороги, больной заторможен, зрачки сужены, слюноотечение и потоотделение усиливаются, часто больной впадает в коматозное состояние, появляются судорожные подергивания отдельных групп мышц, еще более повышается артериальное давление, усиливается понос, учащается мочеотделение.

Третья стадия — стадия параличей. Больной находится в состоянии комы. Резко нарушена деятельность сердца, дыхательного центра, нервной системы.

Доврачебная помощь:

- Основное в лечении — вывод из организма отравляющего веществ.
- При отравлении через рот нужно как можно раньше промыть желудок. Желудок промывается 3...4 раза 5...6 л воды.
- Внутрь давать вазелиновое масло 100...200 мл, отвар льняного или конопляного семени, отвар крахмала, миндальное молоко.
- Давать солевое слабительное (сульфат магния — 50 г).
- Больному вместо обычного рвотного нужно дать 5...7 г медного купороса в отваре льняного семени.
- В качестве противоядия несколько раз давать по 1 ст. ложке жженой магнезии с водой (при отсутствии магнезии можно дать очищенный скипидар — 5...10 капель с равным количеством гофманских капель).
- При отравлении фосфором больному надо давать как можно больше яичного белка, смешанного с водой.
- Очистительная клизма из теплой воды с добавлением небольшого количества глицерина.
- При остановке дыхания и сердечной деятельности — непрямой массаж сердца и искусственное дыхание.

При попадании фосфорорганических веществ на кожу пораженные участки обмыть водой с мылом, 2%-ным раствором соды, обработать хлорамином или нашатырным спиртом.

Снять загрязненную ядом одежду.

При попадании ФОС в глаза их промывают 1%-ным раствором соды или чистой водой.

5.3.9. Хлор, фосген и фтор

При воздействии на человека хлора в низких концентрациях возникают краснота конъюнктив, мягкого нёба и глотки, появляется одышка, охриплость голоса, чувство стеснения в груди.

В большой концентрации хлор вызывает затруднение дыхания, мучительную одышку, слюнотечение, резь в глазах, сухой кашель, слезотечение. Иногда возникает тошнота и рвота. Больной возбужден или очень подавлен. Вскоре, обычно через 15...20 минут после контакта с ядом, все симптомы исчезают. Наступает период мнимого благополучия, который продолжается от получаса до 36 часов. Длительность скрытого периода имеет значение для диагностики тяжести отравления — чем короче скрытый период, тем сильнее отравление. Во время скрытого периода общее состояние пострадавшего улучшается. Затем, по мере окончания этого периода, на первый план выступают признаки токсического отека легких, первыми предвестниками которого являются: сухой кашель, одышка, стеснение и боли за грудиной, общая слабость, разбитость, головокружение и головная боль. Постепенно кашель становится более сильным и мучительным, усиливаются боли в груди, дыхание становится все более затрудненным. Появляется синюшность кожных покровов и слизистых оболочек, дыхание становится поверхностным. Начинается озноб, кашель все усиливается. Начинает выделяться большое количество мокроты (до 1,5 л в сутки). Пострадавший возбужден, мечется, его мучают страх и безысходность. Лицо синюшно-красное. Артериальное

давление все более и более падает, развивается коллапс, и больной погибает от паралича дыхательного центра.

Клиническая картина отравления фосгеном и фтором аналогична. В высоких концентрациях хлор, фосген и фтор могут привести к молниеносной смерти отравленного. Пострадавший после короткого вдоха начинает задыхаться, метаться, пытается бежать, но теряет сознание, падает, его лицо синеет, пульс становится нитевидным. Наступает рефлекторная остановка дыхания.

Доврачебная помощь:

- Вывести или вынести пострадавшего из зоны поражения.
- Обеспечить ему приток свежего воздуха (расстегнуть верхнюю одежду, открыть форточки, двери).
- Оказывая помощь пострадавшему, стараться не отравиться самому и применять меры индивидуальной защиты (защитный костюм, перчатки, противогаз, резиновые сапоги).
- Нужно иметь в виду, что если отравление происходит в здании, то при отравлении хлором, фосгеном, сернистым газом, фтором надо подняться наверх, на пятый этаж и выше.
- Всем пострадавшим обеспечить полный физический покой.
- Промывать глаза, рот и нос 2%-ным раствором соды или чистой водой в течение 10 минут.
- Все пострадавшие должны быть обязательно госпитализированы.

5.4. ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ ЯДАМИ ЖИВОТНОГО И РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

5.4.1. Укусы змей

На территории СНГ встречается 58 видов различных змей. Из них ядовиты 11 видов.

От укусов змей в мире ежегодно страдает около 2 млн. человек. Из них умирает около 40 тысяч. В России ядовитые змеи встречаются в Закавказье, в Средней Азии, на Дальнем Востоке, в Сибири. Отравление змеиным ядом всегда бывает опасно для жизни. Поэтому очень важно уметь оказывать пострадавшему скорую помощь, так как от быстроты оказания помощи очень часто зависит жизнь человека.

Если есть возможность, то укушенному змеей (после оказания первой помощи) обязательно надо обратиться в лечебное учреждение, где ему будет введена специфическая противоядная сыворотка.

Змеиные укусы могут быть ядовитыми и неядовитыми. Укус неядовитой змеи оставляет на теле две полосы тонких мелких царапин. Укус ядовитой змеи также оставляет две полосы царапин, но на конце каждой полосы имеется прокол от клыков.

В СНГ имеется три вида ядовитых змей:

1. Гадюки (особенно опасны гюрза и эфа).
2. Аспиды (сюда же относятся и кобры).
3. Щитомордники (ямкоголовые змеи).

Укус любой змеи воспринимается человеком как укол булавки. Но после укуса начинают бурно развиваться как местные, так и общие симптомы отравления.

К местным симптомам относятся: боль, отек, подкожное кровоизлияние, образование пузырей, наполненных кровянистым содержимым, увеличение регионарных (ближайших) лимфоузлов.

Общие симптомы отравления: одышка, головокружение, сердцебиение, частый пульс, тошнота, иногда рвота), обморочное состояние, коллапс или шок.

В первые минуты после змеиного укуса больные не ощущают сильной боли. Но уже через 10...15 минут боль начинает усиливаться, приобретая жгучий характер, особенно в области укуса. Если больному не оказана помощь, то мучительная боль может продолжаться 3...5 дней.

На месте укуса обычно образуется кровянистый отек. Он начинает формироваться через 15...20 минут после укуса и увеличивается (в зависимости от тяжести укуса) в течение 1...5 дней. Отек захватывает не только область укуса, но и близлежащие ткани. Кожа растягивается, приобретает блеск. В области отека видны множественные подкожные кровоизлияния, а в месте укуса может наблюдаться омертвление тканей.

Симптомы при укусе змей можно объединить в четыре группы:

- Отек и изменение цвета места укуса.
- Тошнота, жажда, головокружение, рвота, нарушения речи и зрения (в тяжелых случаях может наступить паралич конечностей и смерть от асфиксии);
- Общая слабость, разбитость, повышенная потливость;
- Множественные кровотечения (изо рта, носа, ушей и заднего прохода).

Смерть при укусе змеи может наступить в результате шока или коллапса. Эти явления вызываются сильной внутренней кровопотерей (множественные кровоизлияния во внутренние органы), нарушением свертываемости крови, низким артериальным давлением.

При укусе КОБРЫ местные явления обычно не успевают развиваться. Наступают резко выраженные нервно-мышечные расстройства, угнетение дыхательного центра и смерть. Таким образом яд кобры действует в основном на ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ, ВЫЗЫВАЯ ОСТАНОВКУ ДЫХАНИЯ.

Яд гадюк и других змей вызывает в основном нарушения со стороны системы кроветворения.

Таким образом, при укусе ядовитых змей наступает ОТРАВЛЕНИЕ ВСЕГО ОРГАНИЗМА, и знание элементов первой помощи при их укусах просто необходимо.

Серьезность змеиного укуса зависит от многих факторов. Имеет значение возраст и вид змеи, время года (когда произошел укус), продолжительность периода после последнего обеда змеи (от этого зависит количество и сила яда), количество впрыснутого в ранку яда, состояние здоровья, возраст и вес пострадавшего. Особенно опасны укусы в область головы и шеи, так как быстро возникающий отек может перекрыть воздухоносные пути и наступит смерть от удушья. Укус в кровеносный сосуд может вызвать немедленный шок.

Укусы в туловище и руки опасны тем, что при них яд быстрее разносится по всему организму.

Первая помощь при укусах змей

Одним из самых распространенных методов борьбы со змеиным ядом после укуса является наложение жгута выше места укуса. Но в последнее время все большее число специалистов приходит к выводу о том, что наложенный жгут не улучшает, а ухудшает положение больного. По сообщениям некоторых врачей, им часто приходится ампутировать пораженные конечности после наложения жгута. Зарубежные исследователи установили, что наложение жгута значительно усиливает местные патологические процессы в организме, вплоть до гангрены всей конечности.

Также не одобряют специалисты и такие народные методы оказания первой помощи, как прижигания места укуса, разрезы и насечки пораженной области. В результате разрезов больной обычно теряет много крови, что ослабляет организм и мешает ему бороться с ядом. Прижигания вызывают долго не заживающие раны.

В народной медицине большое значение придавали и придают отсасыванию яда из ранки. Но и этот метод, по мнению специалистов, себя не оправдал, так как он дает частые отравления людей, оказывающих помощь, а эффективность его весьма низка.

Отсасывание яда через надрез на месте укуса допустимо только в следующих случаях:

- Если пострадал ребенок;
- Если змея очень крупная и сильно ядовитая,
- Если человек, оказывающий помощь, может действовать хладнокровно и точно, а раньше сталкивался с такой методикой оказания первой помощи.
- Если на губах, слизистых полости рта человека, который оказывает помощь, нет ранок или царапин.

Официальная медицина в качестве *мер первой помощи при укусе змей* рекомендует:

- Уложить больного. По возможности не давать ему ходить и двигаться (чтобы яд не распространялся с током крови по всему организму).
- Выдавить первые капли крови из укуса, продезинфицировать ранку йодом.
- Успокоить больного (нервозность и паника ускоряют кровоток и усиливают сердечную деятельность).
- Обмыть укушенное место теплой водой с мылом и наложить чистую повязку.
- Имобилизировать укушенную конечность, придав ей возвышенное положение по отношению к туловищу.
- Снять с пострадавшего все стягивающие предметы.
- Положить холодный компресс на место укуса.
- Следить за давлением и пульсом пострадавшего.
- Если до лечебного учреждения очень далеко, наложить давящую повязку (не жгут!) выше места укуса. Повязка должна быть наложена так, чтобы прощупывался пульс ниже места ее наложения.

- Давать больному обильное питье (чай, кофе, соки).
- Срочно госпитализировать больного в лечебное учреждение.
- Если вы уверены, что вас укусила неядовитая змея, обработайте укус, как любую обычную рану (водой с мылом и с последующим наложением чистой повязки).
- Нельзя позволять больному принимать сильнодействующие лекарства и пить спиртное.

Лекарственные растения, рекомендуемые народной медициной при укусах змей

- При укусе змеи приложить к месту укуса кашицу из измельченных семян *конопли* (порошок смешивается с водой или молоком до получения густой кашицы).
 - По словам Авиценны, зола сожженной *виноградной лозы* является противоядием при укусе гадюк.
 - Дольки чеснока или кашицу из него прикладывают к месту укуса змей, а также скорпионов, пчел и ос сразу же после укуса. Это смягчает явления отравления (еще в давние времена чеснок за свои антитоксические свойства был назван «змеиной травой»).
 - В местах, где есть опасность быть покусанным ядовитыми животными, каждый должен иметь заранее приготовленную мазь от укусов (*желтокорень, корень окопника, подорожник* — все берется в равных частях и смешивается. К этим компонентам добавляется *активированный уголь, сосновая или пихтовая смола*, а также *воск или оливковое масло*. Все смешать, приготовить мазь). Наносить мазь на места укусов ядовитых животных при необходимости.
 - Свежий сок из *корневищ цикламена европейского* применяют наружно при укусе змей.
 - Корень *девясилы* принимают внутрь в виде настоя или отвара (*1 ст. ложка измельченного корня на стакан кипятка*. Кипятить 5 минут, настоять 1 час, процедить).
 - Препараты из *вероники колосистой* издавна считались в России прекрасным средством от различных отравлений. При укусе змеи привязать к ранке растертую или распаренную траву вероники. Принимать настой из этой травы внутрь через каждый час.
 - В древнетибетской медицине существует рецепт мази, применяемой при укусах змей, скорпионов, ядовитой мошкары. В равных частях берутся *мед, белый воск, сок белой лилии и чеснок*. Все размешивается до состояния мази. Мазь наносится на ранки при укусах.
 - Экстракт из ягод *бузины черной* применяют для смазывания места укуса змей и скорпионов.
 - Кашицу из всего растения *ромашки* приложить на место укуса. Менять через каждый час. Настой или отвар ромашки принимать внутрь по 1 стакану | 3-4 раза в день.
- Согласно древнегреческим источникам *лук, рута душистая и соль*, смешанные в пасту и наложенные на змеиный укус, помогают скорейшему выздоровлению.
- *Горчица* с уксусом, приложенная к месту змеиного укуса, излечивает его.

- Дым от горящего *тимьяна* прогоняет змей и скорпионов.
- Настойка (или любой другой препарат) *эхинацеи* внутрь (по 20 капель через каждый час в течение 12 часов) и наружно.

Принимать большие дозы витамина С (от 3 до 15 г в течение трех дней после укуса).

Припарки с *календулой*, *ромашкой* и *эхинацеей* смешать с горячей водой, приготовить пасту и накладывать в виде кашицы на пораженное место).

В народной медицине местно применяются такие травы, как *подорожник змеиный*, *змеелистник*, *корень гремучки* и др.

Каждый человек должен уметь хоть в какой-то степени классифицировать змей, чтобы в случае укуса рассказать медикам, какая змея его укусила (от этого зависит своевременное введение именно той противоядной сыворотки, которая нужна больному). Если больной не умеет делать этого, то змею следует убить и показать в лечебном учреждении.

5.4.2. Укусы пауков

Из укусов всех членистоногих наиболее опасны для человека укусы пауков.

КАРАКУРТ («ЧЕРНАЯ ВДОВА»). Самка каракурта имеет длину до 20 мм, самец — до 7. Окраска туловища — темная, на спине красные точки. Ядовиты только самки. Излюбленные места обитания каракуртов — склоны оврагов, пустоши, берега арыков.

Поселяются каракурты чаще всего в норах грызунов, расставляя у входа в жилище свои тенета. Встречаются каракурты не только в пустынях и полупустынях, но и в степных и лесостепных районах. В России они встречаются в Средней Азии, на Урале, в Поволжье. Некоторые виды добираются даже до Онежского озера. Чаще всего укусов каракурта надо бояться в весенне-летние месяцы (май-июнь). Пауки сами на человека не нападают, но стоит только к ним прикоснуться, как тут же следует укус. Яд каракурта в 15 раз сильнее яда гремучей змеи. Поэтому если пострадавшему не оказать своевременно помощь, то смерть может последовать через один-два дня.

При укусе самки каракурта, как правило, место укуса человека не беспокоит, но возникают сильнейшие боли в пояснице и икрах. Боли отдают в область живота, в подмышечные впадины, в голени и подошвы ног. Почти сразу же повышается температура, пострадавший сильно потеет, руки его дрожат, учащается сердцебиение, дыхание становится прерывистым, затрудненным. Больной жалуется на тяжесть в груди, обильное слюно- и слезоотделение.

ТАРАНТУЛ. Как и каракурт, тарантул способен прокусить кожу человека. Длина его до 30 мм, ареал распространения — южные районы СНГ. Живет тарантул в глубокой вертикальной норке, предпочитая увлажненную почву.

Туловище этого паука густо покрыто волосками. Цвет — от бурого до почти черного.

Яд тарантула намного слабее яда каракурта. Ядовиты только самки в конце лета. На месте укуса появляется сильная боль, напоминающая боль при укусе осы. Пострадавший становится вялым, апатичным, ощущает общую слабость и тяжесть во всем теле.

СКОРПИОН. Всего в мире насчитывается около 500 видов скорпионов. В России эти паукообразные распространены в Средней Азии и Закавказье, на Южном Урале и в Поволжье.

Последствия укуса скорпиона зависят от многих причин. Здесь имеет значение и общее состояние здоровья пострадавшего, и размеры скорпиона, и место укуса. Наиболее опасны для человека так называемые черные скорпионы. Укус желтого или красно-бурого скорпиона, как правило, опасности для жизни не представляет.

Скорпионы неагрессивны. Первыми на человека они не нападают и при встрече стараются куда-нибудь спрятаться. Днем они прячутся под камнями, трещинах деревьев, в норках животных, зарываются в почву, а ночью выползают из своих укрытий и ведут довольно активный образ жизни.

В месте укуса **ЖЕЛТОГО СКОРПИОНА** появляется зона покраснения, припухлость кожи, отмечается несильное жжение. Иногда боль отдает в близлежащие области тела. Боль обычно держится не более двух часов, затем все проходит.

При укусе **ЧЕРНОГО СКОРПИОНА** боль в месте укуса, постепенно усиливаясь, становится нестерпимой. Она носит жгучий или пульсирующий характер и отдает по ходу нервного ствола. Больные очень мучаются, кричат и просят ослабить боль. Иногда боль на некоторое время ослабевает, но затем возвращается с новой силой.

Через 15...20 минут после укуса черного скорпиона появляются боли в области языка и в деснах, дыхание и глотание затруднены, нарушается речь. Вскоре к этим симптомам добавляются судороги пальцев, кистей рук, мышц плечевого пояса, икроножных мышц. Затем больной отмечает похолодание конечностей и всего тела. Лоб его покрывается холодным потом, он не может согреться. Дыхание все более затрудняется и приобретает астматический характер.

Смерть может наступить от паралича дыхательного центра.

Доврачебная помощь та же, что и при укусах змей.

5.4.3. Укусы пчел, ос и шершней

При укусе пчел и ос общее состояние пострадавшего зависит в основном не от количества попавшего в организм яда, а от степени чувствительности организма к этому яду.

Укусы пчелы и осы очень болезненны. Боль носит жгучий характер и отдает в близлежащие ткани. Вместе с болью возникает и зуд кожи, может появиться крапивница и отек вокруг места укуса.

Состояние пострадавшего резко ухудшается, если укус был сделан в голову, в кровеносный сосуд или ужаление было массовым. В медицинской практике известны случаи со смертельным исходом (массовое ужаление, укус в сонную артерию).

Укусы шершней более опасны, чем укусы пчел и ос. Шершень по внешнему виду похож на осу, но значительно больше ее по размерам. От него не всегда может защитить противомоскитная сетка, так как шершень может «выстрелить» ядом в глаза и вызвать серьезные ожоги. При укусе шершня у больного начинают холодеть конечности и туловище. Отмечается цианоз

(синюшность) губ, видимых слизистых, шеи и ушей. Начинаются неполадки с дыханием (одышка). Пульс пострадавшего учащается до 150...180 ударов в минуту. Ухудшается работа сердца и легких. Может наступить отек легких, что уже опасно для жизни.

Что делать при укусах пчел?

Если вас ужалила пчела или оса, первое ваше побуждение — прихлопнуть ее. Но не стоит этого делать. Исследованиями ученых установлено, что химические вещества, попадающие в воздух от убитого насекомого, приводят всех находящихся рядом сородичей в состояние агрессии и они могут накинуться на обидчика. После того как вас укусила пчела, первым делом надо осторожно вытащить жало, выдавить из ранки яд и приложить к ней ватку, смоченную раствором нашатырного спирта. При укусе осы поступают таким же образом, хотя она жала и не оставляет.

- Приложить к месту укуса марлевый тампон, смоченный смесью нашатырного спирта с водой или промыть ранку нашатырным или этиловым спиртом.

- При сильной боли к месту укуса следует приложить соль, смешанную с водой до состояния кашицы. Это предотвратит образование опухоли и снимет боль.

- Млечный сок одуванчика также хорошо снимает боль и не дает появиться опухоли.

- Свинцовые примочки тоже смягчают боль при укусе пчел и ос.

- Если на вас напал рой пчел или ос, надо бежать от них через очень густую растительность или нырять в воду.

- При множественных укусах пчел и ос больному дается аспирин (для лучшего потоотделения, так как яд в основном выделяется через пот и почки).

- При множественных укусах показано обильное питье.

- Сок от мальвы, втертый в место укуса, хорошо снимает боль и предупреждает появление отека при укусах пчел и ос.

5.4.4. Поражение клещами

Клещи по числу переносимых болезней занимают одно из первых мест в мире среди кровососущих членистоногих. Они переносят такие болезни, как энцефалит, клещевой тиф, чуму, бруцеллез, туляремию и другие (всего до 40 заболеваний). Перенос инфекции происходит при присасывании зараженного клеща к телу человека.

Как правило, клещи располагаются у троп, по которым животные идут на водопой. Они подстерегают свою жертву, сидя на верхушках трав, на кустарнике или ветвях низких деревьев. Голодная самка имеет размер 4 мм, самка же, насосавшаяся крови, — до 11 мм.

Попав на тело человека, клещ чаще всего присасывается в области волосистой части головы, на шее, ключицах, в подмышечных впадинах, на груди, руках, в паху. Укус клеща безболезнен, так как в его слюне имеется обезболивающее вещество, и поэтому очень часто сразу незаметен.

Меры предосторожности при укусах клещей

Если человек находится в тайге или в лесу, ему надо обязательно принять следующие меры предосторожности:

- Рубашка должна быть из прочной ткани, и надевать ее следует на футболку или майку, плотно облегающую тело. Воротник рубашки должен быть застегнут.

- Брюки обязательно надо заправлять в носки или сапоги.
- Периодически надо осматривать себя и проводить взаимоосмотры тела на предмет обнаружения клещей.

- Клещи активны утром и вечером. В дождливую погоду они, как правило, не нападают.

- Нужно помнить, что клещи предпочитают влажные, затененные места, а на солнечных участках и на просеках их, как правило, не бывает;

- Необходимо смазывать открытые участки тела, верхнюю часть носков, воротник и манжеты специальными репеллентами («Тайга», «Дэта» и др.).

Удаление клеща

Для того чтобы удалить клеща с тела, существует много различных приемов:

- Смазать клеща сверху подсолнечным или оливковым маслом, лаком для ногтей или любым нефтесодержащим продуктом (например, керосином).

- Смазать клеща чистым спиртом.

- Прижечь клеща горячей головкой спички.

- Удалить клеща пальцами, обернутыми в марлю.

- Осторожно ухватить клеща тупым пинцетом (не раздавить!) и медленно тянуть вверх, покачивая пинцет из стороны в сторону. Если головка и ротовой аппарат клеща оторвались, их надо выковырять стерильной булавкой или осторожно удалить пинцетом.

- Обвязать клеща ниткой между кожей и головкой и осторожно тянуть концы ее в одну или другую сторону, медленно покачивая.

- Если вы турист или путешественник, обзаведитесь специальным пинцетом «для клещей».

Что делать при укусах насекомых

- При укусе комаров, пчел и ос надо извлечь из ранки жало и приложить на укушенное место марлевую салфетку, смоченную собственной мочой.

- Дым от навоза прогоняет комаров.

- Сок вербены (или кашка из нее) хорошо помогает при укусах насекомых, пчел, шершней, ос, змей.

- Если потереть укушенное комаром место раствором пищевой соды, то зуд стихает.

- Листья полыни, смешанные с уксусом, отпугивают комаров. Комары кусают меньше, если натереться золой жженой полыни.

- От укусов комаров вас предохранит следующее средство: *гвоздичное масло — 1 часть, спирт 96%-ый — 25 частей, одеколон — 5 частей*. Все смешать, приготовить растирание. Смазывать обнаженные участки тела.

- Свежий сок мака или маковых коробочек очень быстро снимает боль и зуд от укуса комаров.

- Свежие листья лавра рекомендуется прикладывать на места укуса пчел, ос и шершней.

- Компресс из тертого сырого картофеля хорошо снимает боль от укуса комаров, мошек, пчел и ос.
- Зола от сигареты или папиросы используется для втирания в места укусов комаров, пчел и ос. Боль снимается довольно быстро.
- Все насекомые не любят запаха рыбьего жира. Поэтому, уходя в лес, смажьте открытые участки тела рыбьим жиром.
- При укусах комаров боль и зуд снимает любое масло (подсолнечное, льняное, оливковое), приложенное в виде компресса на укушенное место.
- Для предотвращения последствий укуса любых насекомых надо принимать внутрь чай из шалфея и цветков зверобоя (1:1) несколько раз в день.
- Для снятия боли и зуда на место укуса можно нанести: сок свежего лимона, свежий лист алоэ, масло с витамином Е, свежие листья подорожника, растертые с небольшим количеством воды (или кашица из травы), натуральный уксус.

5.4.5. Растительные отравления

Акация белая (робиния). Акация белая произрастает, в основном, в южных районах России. Высота ее может достигать 15 м, цветет она в мае, белыми душистыми гроздьями цветов, которые очень любят пчелы.

Для лечебных целей используют цветы акации.

Корни и кора дерева содержат вещество токсальбуминробин, которое вредно для человеческого организма и может вызвать отравление.

При отравлении токсальбуминробином у больного появляется тошнота, рвота, схваткообразные боли в животе и по всему кишечнику, понос. В тяжелых случаях — кровавый стул, кровь в моче, острая сердечно-сосудистая недостаточность (коллапс). Возможны резкое психомоторное возбуждение, судороги, потеря сознания.

Доврачебная помощь:

- Двух-, трехкратное промывание желудка. При промывании добавить в воду 2...3 крупинки перманганата калия.
- Активированный уголь по 2 таблетки через каждые 2 часа
- При сильном отравлении сердечные средства — валокордин, настойка боярышника и т. п.
- Вызвать врача.

Аконит (корень-борец, голубой лютик, иссык-кульский корень). О ядовитых свойствах аконита люди знали с глубокой древности. Народные названия растения так же соответствовали свойствам этого растения. Аконит называли и «волчья смерть», и «железный шлем», и «корень-борец».

Аконит встречается в лесах и перелесках, в оврагах и садах, в горах, по берегам рек и озер. Степень ядовитости растения зависит от времени года, почвы и возраста растения. Наиболее ядовиты клубни аконита. Желтые цветы аконита очень красивы, но НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ СОБИРАТЬ ИХ ДЛЯ БУКЕТА

Действующее начало растения — алкалоид аконит. Смертельная доза — около 1 г растения, 5 мл настойки, 2 мг алкалоида аконитина.

На организм аконит оказывает нейротоксическое и кардиотоксическое действие. В малых дозах он возбуждает центральную и периферическую

нервные системы, в больших — угнетает. Действие его похоже на действие яда кураре.

При отравлении аконитом больные жалуются на слюнотечение, жжение во рту, онемение кончика языка, губ, кончиков пальцев рук и ног, чувство ползания мурашек, ощущение жара и холода в конечностях, нарушение зрения (больной все предметы видит в зеленом цвете). Больного беспокоят сухость во рту, жажда, головная боль, рвота, понос. Со стороны центральной нервной системы теряется кожная чувствительность, появляется головокружение, беспокойство, судорожные подергивания мышц лица, конечностей, потеря сознания. Резко ухудшаются зрение и слух (вплоть до слепоты и глухоты). Дыхание учащенное, поверхностное, затрудненные вдох и выдох, может наступить внезапная остановка дыхания. Артериальное давление резко снижается. Смерть может наступить от остановки дыхания и нарушения сердечной деятельности.

Доврачебная помощь:

- Промывание желудка.
- Солевое слабительное.
- Активированный уголь по 2 таблетки через каждый час.

При ослаблении работы сердца и слабом дыхании — искусственное дыхание и непрямой массаж сердца.

Белена черная. Белена черная — ядовитое растение из семейства пасленовых. Корень в двухлетнем возрасте реповидный, толщиной до 2,5 см, внутри — серо-белый.

Относится к разряду сорняков. Очень малоприметное растение с крупными цветками, с воронкообразным грязно-белым венчиком, покрытым мелкими фиолетовыми прожилками. Цветет белена все лето, имеет неприятный запах. Плоды появляются в июне-августе. Семена белены располагаются в двухгнездной коробочке, расширяющейся книзу. Сверху коробочка закрывается крышечкой.

Распространена белена повсеместно. Она растет в садах и огородах, на пустырях, на полях, вблизи жилья. Растение очень ядовито. За один сезон дает до 10 тысяч семян. Семена засухоустойчивы и выносливы: долго сохраняют способность к прорастанию.

При отравлении беленой уже через 30...40 минут у пострадавшего появляется сухость во рту, жажда, сильное возбуждение, нарушение зрения, дыхания, головокружение и общая слабость. Часто наблюдаются расстройства со стороны центральной нервной системы. Больной в этих случаях ведет как буйно помешанный. «Белены объелся», — говорят в народе. В тяжелых случаях наступает потеря сознания, появляются судороги и может наступить смерть от паралича дыхательного центра.

Средством первой помощи является промывание желудка, прием активированного угля, белка куриного яйца или молока.

В современной медицине белену применяют в виде порошков, пилюль, экстрактов в тех же случаях, что и препараты белладонны (как спазмолитическое и болеутоляющее средство при язве желудка и двенадцатиперстной кишки, при спазмах бронхов, кишечника, мочевого пузыря). Также препараты

белены черной применяют при силь- ном спастическом кашле, болезненных менструациях.

Измельченные в порошок листья белены входят в состав препарата «астматин» (применяется в виде папирос при бронхиальной астме).

Если подсолнечное масло отварить с листьями белены, то его можно применять в качестве обезболивающего наружного средства при миалгиях, миозитах, мышечных и суставных болях.

Наибольшая разовая доля белены при приеме внутрь (для взрослых) 0Д г.

Детям препараты белены давать не рекомендуется, (см. «Доврачебная помощь при отравлении атропином»).

Белладонна (красавка). Белладонна представляет собой многолетнее травянистое растение из семейства пасленовых с толстым зеленым или фиолетовым стеблем. Достигает высоты 1,5...2 м. Листья крупные, яйцевидные, цельно-крайние и заостренные. Нижние листья очередные, одиночные, верхние расположены попарно (обычно один из них больше другого), покрыты мелкими прожилками. Цветы крупные, одиночные, трубчато-колокольчатые коричнево-фиолетового или темно-пурпурного цвета. Цветет в июне-августе, плодоносит в сентябре.

Распространена красавка больше в южных районах нашей страны (Крым, Кавказ).

«Бешеная вишня» — называют красавку в народе. В переводе с итальянского слова «белладонна» означают «красивая женщина».

Ядовиты все части растения. Чаще отравляются дети, которых привлекают блестящие, похожие на вишню ягоды белладонны. Достаточно 3-5 ягод, чтобы вызвать у ребенка тяжелейшее отравление.

В медицинской практике основным производным белладонны считается *атропин*. Применяется он при лечении язвы желудка и кишечника как сильный спазмолитик. Применяется при почечно- и желчнокаменной болезни, бронхиальной астме и ряде других заболеваний.

Другой препарат красавки — *скополамин* — входит в состав таблеток *аэрона*, применяемого при морской и воздушной болезни.

В *официальной медицине* применяются следующие основные препараты красавки:

- ЭКСТРАКТ КРАСАВКИ СУХОЙ. Разовая доза 10 г, суточная — 0,3 г.
- СОЛУТАН. Применяется при бронхиальной астме, астматических бронхитах. Комплексный препарат.
- БЕКАРБОН. Комплексный препарат. Содержит 0,01 г красавки в таблетке. Применяется при желудочно-кишечных заболеваниях.
- БЕЛЛАЛГИН. Применяется при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, сопровождающихся спазмом гладкой мускулатуры и повышенной кислотностью.
- БЕЛЛАТОМИНАЛ. Применяется при раздражительности, бессоннице, климактерических неврозах, вегетативно-сосудистой дистонии.
- БЕЛЛАСТЕЗИН. Применяется при желудочно-кишечных заболеваниях.

В *народной медицине* применяется настойка красавки, настой красавки и густой экстракт.

- **НАСТОЙКА** красавки. Получают ее из листьев растения. Настаивают их на 40%-ном спирте в соотношении 1:10 в течение двух недель. Процеживают. Принимать по 5-10 капель 2-3 раза в день.

- **НАСТОЙ** красавки: *сухие листья — 1 ст. ложка, кипяток — 0,5 л.* Сухие листья заливают кипятком, плотно закрывают и настаивают 2 часа в теплом месте. Процедить. Принимать по 1 ст. ложке 2-3 раза в день.

При отравлении белладонной появляется сухость во рту, охриплость голоса, тошнота, головокружение, жар, покраснение лица, частый пульс. В тяжелых случаях возникают судороги, галлюцинации. Если больному не оказать помощь, может наступить кома и смерть.

При подозрении на отравление до приезда врача нужно промыть больному желудок (лучше слабозаваренным чаем, в котором содержится танин), дать 10...15 таблеток активированного угля и сердечные капли.

При необходимости промыть желудок повторно, вызвать рвоту, повторить дачу карболена и сердечных капель.

Бузина вонючая. Ядовиты ягоды, особенно незрелые (они содержат амигдалин). *Смертельная доза* амигдалина — 1 г.

При отравлении ягодами бузины проявляется нейротоксическое действие (тканевая гипоксия — недостаточное питание тканей кислородом).

Доврачебная помощь, как при отравлении семенами, косточковой или синильной кислотой.

Волчье лыко (волчегодник). Волчегодник распространен на Кавказе, в средней лесной и лесостепной зоне России, в Западной и Центральной Сибири.

Волчегодник (волчье лыко) является ядовитым растением. Цветет он в апреле-мае душистыми

розовыми трубчатыми цветками, которые сидят на безлистных стволиках и веточках по 2...3 соцветия.

Волчегодник — прямостоячий кустарник. Плоды его — ярко-красные сочные костянки — в июле-августе покрывают ствол и веточки ниже листьев.

Ядовито все растение. При приеме внутрь сока или ягод наблюдается острое воспаление слизистой желудочно-кишечного тракта с последующим изъязвлением. Больной жалуется на боли в области горла, желудка, головокружение, судороги, рвоту.

Первая помощь:

- Промывание желудка с последующим приемом яичного белка с водой.
- Прием активированного угля (3...5 г) трехкратно в течение 1 часа.
- Глубокая клизма чистой теплой водой.
- В течение недели после отравления не рекомендуется принимать грубую, жесткую пищу.

Вьюнок полевой. Всего в мире насчитывается более 35 видов вьюнка. В России самым распространенным является вьюнок полевой.

Вьюнок имеет длинный вьющийся или стелющийся стебель длиной до 1 м. Цветки белые или розовые, обладают приятным запахом. Вьюнок полевой — сорняк. Растет на полях, огородах, вдоль дорог, на заброшенных участках земли.

Основным действующим веществом растения является конвульвин, который обладает сильным слабительным действием. Особенно много конвульвина в корнях растения.

В народной медицине выюнок полевой применяют в качестве слабительного, мочегонного и кровоостанавливающего средства.

Применяется выюнок полевой в виде порошка, настоя и настойки.

НАСТОЙ: 1 ст. ложку травы залить стаканом кипятка, настаивать 1 час. Процедить. Принимать по 100 мл 2 раза в день.

ПОРОШОК: порошок из корней пьют по 1 г (на кончике ножа) при сильных запорах. Наружно применяют порошок при гнойных ранах в виде присыпки.

НАСТОЙКА: 2 части травы и цветков выюнка полевого залить 4 частями водки. Настаивать 14 дней в темном месте. Процедить, принимать по 10 капель 2 раза в день как кровоостанавливающее и слабительное средство.

При отравлении выюнком полевым наблюдаются такие явления, как тошнота, рвота, понос, боли в животе. При появлении этих симптомов необходимо прекратить прием препаратов выюнка полевого, очистить желудок и кишечник промыванием и клизмами.

ДЕТЯМ И БЕРЕМЕННЫМ ПРЕПАРАТЫ ВЫЮНКА ПОЛЕВОГО НЕ НАЗНАЧАЮТСЯ!

Дурман обыкновенный. Дурман относится к семейству пасленовых. Ядовит. Народные названия дурмана — «шальная трава», «бодяк».

Это однолетнее травянистое растение с вильчато-ветвистым прямостоячим (полым внутри) стеблем, высотой до 1,5 м. Относится к семейству пасленовых. Листья крупные, очередные, на длинных черешках, заостренные, зубчатые. Длина листьев до 25 см, ширина — 4...6 см. Сверху листья темно-зеленого цвета, снизу — светло-зеленые. Цветки белые, крупные, одиночные, длиной до 6 см. Располагаются в развилках стебля. Цветет дурман в июне-августе, плодоносит в сентябре.

От растения исходит неприятный, одурманивающий запах (нередки случаи, когда цветы дурмана собирают в букет и ставят в комнату, тем самым подвергая себя опасности отравления).

Растет дурман в заброшенных местах, вдоль дорог и заборов. Распространен на юге России, на Кавказе, в Средней Азии.

Для использования в медицине собирают листья дурмана. Их сушат в тени и измельчают.

В народной медицине дурман применяют при бронхиальной астме, хронических бронхитах, судорожном кашле, спазмах, судорогах, чрезмерной сексуальной возбудимости у женщин.

Применяют в виде настойки или порошка листьев.

НАСТОЙКА: 1 ст. ложку измельченных листьев заливают 0,5 л водки и ставят в темное место на 14 дней. Ежедневно периодически взбалтывают. Процеживают. Принимают по 10...15 капель 2...3 раза в день.

Порошки дурмана принимают по 0,1...0,2 г 2 раза в день.

Эффективно наружное применение препаратов дурмана при выпадении матки и прямой кишки (сидячие ванны, спринцевания).

Симптомы отравления и меры первой помощи при отравлении дурманом те же, что и при отравлении белладонной.

Лютик ядовитый. Относится к семейству лютиковых. Ядовитая трава, которая содержит токсическое вещество протоанемонин.

На организм человека оказывает нейротоксическое и местное раздражающее действие.

При отравлении лютиком больные жалуются на тошноту, рвоту, боли в животе. При приеме больших доз токсического вещества у больных падает артериальное давление и возникают судороги.

При попадании на кожу сок лютика вызывает дерматиты, особенно у детей.

Доврачебная помощь:

- Промывание желудка.
- Внутрь касторовое масло.
- Дать больному любые мочегонные препараты.
- Приготовить болтушку (200 мл 10%-ной эмульсии касторового масла + 2 г биомитина + 2 г анестезина + 20 г сахарного сиропа) и давать больному по 1 ст. ложке 5...6 раз в день.
- Обволакивающие средства (танин, сырые яйца и т. д.).

Майский ландыш. Майский ландыш — многолетнее травянистое растение из семейства лилейных. Имеет ползучее корневище, из которого выходят два прикорневых листа, окружающих цветочную стрелку с кистью белых цветов (обычно 10...12). Плод — ягода красно-оранжевого цвета.

Цветет ландыш в мае, плодоносит в августе-сентябре.

Действующими веществами ландыша являются сердечные гликозиды. В официальной медицине препараты ландыша имеют большое применение при лечении кардионеврозов и сердечной недостаточности. Кроме того, препараты ландыша незаменимы для сердечников, которые не переносят наперстянку и ее препараты. Препараты ландыша не накапливаются в организме при длительном применении, поэтому они более безвредны, чем любые другие гликозиды.

Сердечные гликозиды ландыша регулируют энергетический и жировой обмен в сердечной мышце, улучшают кровоснабжение миокарда, улучшают обменные процессы в организме, действуют успокаивающе на центральную нервную систему.

Для приготовления НАСТОЯ 1 ст. ложку измельченных сухих цветков ландыша заливают стаканом кипятка и настаивают 1 час. После процеживания принимают по 2 ст. ложки 3-5 раз в день.

Для приготовления НАСТОЙКИ в банку с узким горлышком насыпают на 3/4 свежих цветков ландыша и заливают доверху 96%-ным спиртом. Ставят емкость в темное место на две недели, процеживают. Принимают по 15...20 капель 3...4 раза в день.

Препараты ландыша противопоказаны при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, печени и почек.

Ландыш относится к числу растений, забирающих энергию. Поэтому если у постели поставить на ночь букет цветков ландыша, отмечается общее недомогание, появляются головные боли.

Как бы ни был хорош ландыш в лекарственном отношении, это ядовитое растение. Ядовиты все его части. Особенно тяжелые отравления развиваются у детей после приема в пищу ягод ландыша. Известны случаи смертельных отравлений после того, как была выпита вода, в которой стоял букет цветков ландыша. При отравлении в первую очередь страдает сердце. Появляется брадикардия, экстрасистолия, трепетание желудочков, остановка сердца.

При несильных отравлениях дело ограничивается тошнотой и рвотой.

Первая помощь при отравлении ландышем и его препаратами заключается в промывании желудка.

Необходимо также сделать очистительную клизму, давать больному карболен (10...15 таблеток) и мелкие кусочки льда.

Сон-трава (прострел). Относится к семейству лютиковых. Все части растения покрыты беловато-серым пухом. Цветки ширококолокольчатые фиолетового цвета, реже — белые. Цветет в апреле-мае, до распускания листьев.

Встречается сон-трава в лиственных или смешанных лесах, чаще на опушках, полянах или прогалинах, так как растение светолюбиво.

Цветы растения очень красивы, поэтому их часто собирают для букетов. Растение постепенно становится редким и занесено в Красную книгу.

В народной медицине сон-трава применяется как отхаркивающее средство при коклюше, бронхитах, воспалении легких. Также его часто используют в качестве болеутоляющего, противовоспалительного и успокаивающего средства. Применяется сон-трава в гинекологии, при болезнях суставов, при эпилепсии, невротических состояниях, истерии, бессоннице, половом перевозбуждении.

Наружно ее применяют в качестве противогрибкового и противомикробного средства.

В одном из старинных рукописных сборников XVI века о сон-траве говорится следующее: «Сон-трава собою мала, растет в рощах и на холмах, цвет синев, цветет о Николе - вешнем, а как отцветет, все столбики пушисты; добра она от суставной ломоты, и грыжу выгонит, и утробу чистит, и сон наводит, а - по нерассуждению принятия смерть причиняет».

При отравлении сон-травой необходимо очистить желудок, рекомендуется принимать активированный уголь и другие обволакивающие средства (яйца, молоко). При рвоте и болях в области желудка глотают кусочки льда.

Спорынья. Иногда, проходя ржаным полем, можно заметить, что на некоторых колосьях вместо зерен торчат темно-фиолетовые, слегка изогнутые выросты — рожки спорыньи. Спорынья представляет собой гриб, паразитирующий на дикорастущих злаках и ржи.

Употребление в пищу муки с примесью спорыньи ведет к тяжелому заболеванию, которое в народе называется «злой корчей», а в официальной медицине — эрготизмом.

Эрготизм проявляется в виде двух форм: судорожной («злая корча») и гангренозной («антонов огонь»). Отравление спорыньей обычно сопровож-

дается сильными болями, судорогами и часто заканчивается смертью пострадавшего.

При гангренозной форме заболевания наступает резкое сужение капилляров пальцев рук и ног, ушных раковин, крыльев носа. Ткани, лишенные питания, темнеют, а затем некротируются.

Из спорыньи добывают такие препараты, как *эрготамин*, *эрготаминин*, *эргостерол*, имеющие широкое распространение в гинекологии и акушерстве.

При отравлении спорыньей больной должен быть срочно направлен в ближайшее лечебное учреждение.

Термопсис ланцетный. Термопсис принадлежит к семейству бобовых. Ядовиты семена, содержат алкалоид — *цитизин*.

Термопсис, принятый внутрь в токсических дозах, вызывает психотропное, нейротоксическое действие, обусловленное возбуждением центральной нервной системы, преимущественно дыхательного центра.

После короткого латентного периода возникает обильное слюнотечение, боли в полости рта, по ходу пищевода, тошнота, рвота, жажда, боли в животе, вздутие кишечника, понос.

В тяжелых случаях повышается артериальное давление, увеличивается число сердечных сокращений, появляется аритмия и одышка. Постепенно дыхание становится прерывистым, шумным, возникает сонливость, мышечные подергивания, галлюцинации. Затем — потеря сознания, и больной погибает от паралича дыхания.

Доврачебная помощь:

- Промывание желудка. Если пострадавший находится в бессознательном состоянии — промывание через зонд.

- Внутрь активированный уголь и солевое слабительное.
- Таблетку любого мочегонного средства.
- Сердечные лекарства.
- Вызов врача и госпитализация.

Чемерица Лобеля. Чемерица — многолетнее травянистое растение из семейства лилейных. Высота стебля до 170 см, стебель прямой, имеет цилиндрическую форму. Корневище короткое и толстое. Цветки желтовато-зеленые, собраны метелкой. Цветет чемерица в июле-августе. Растет на окраине лесов и болот, по сырым лугам и кустарникам.

В народной медицине используют корневища чемерицы. Их выкапывают из земли, промывают, режут на кусочки и сушат под навесом в хорошо проветриваемом месте. При работе с корневищами нужно соблюдать меры предосторожности, так как пыль от них может привести к отравлению.

В виде мази чемерица применяется при заболеваниях суставов, при невралгиях и миозитах, при подагре и ревматизме.

Отвар корневищ используют для мытья головы при педикулезе, но это требует большой осторожности.

Чемерица Лобеля — одно из самых ядовитых растений, встречающихся в России. При остром отравлении появляются симптомы перевозбуждения центральной нервной системы, после чего наступает ее истощение. Отравление

чемерицей может привести в конечном итоге к нарушению и затем полной остановке сердечной деятельности.

ЯДОВИТЫ ВСЕ ЧАСТИ РАСТЕНИЯ!

При отравлении чемерицей наблюдаются расстройства деятельности со стороны желудочно-кишечного тракта, понос, рвота, замедление пульса и дыхания. Кожа у больных обычно бледная, зрение нарушено.

При оказании первой помощи надо стремиться к тому, чтобы как можно быстрее вывести токсические продукты из организма. Необходимо промыть желудок взвесью активированного угля с водой, дать солевое слабительное. Иногда приходится прибегать к искусственному дыханию.

Чистотел большой. Чистотел — многолетнее травянистое растение семейства маковых. Достигает в высоту 1 м, стебель прямой, ветвистый. Все части растения содержат желтоватый млечный сок. Растет чистотел в тенистых, влажных местах, по берегам рек и озер, в запущенных садах, прореженных участках леса.

Траву чистотела заготавливают в начале цветения. Чистотел — одно из самых популярных лекарственных растений средней полосы и юга России. Используют его как противовоспалительное, противоаллергическое, противомикробное средство. Чистотел и препараты из него хорошо заживляют раны, справляются с грибковыми заболеваниями.

Внутри настой или отвар из травы применяют при заболеваниях печени, поджелудочной железы, при подагре и желчнокаменной болезни.

Наружно чистотел хорошо проявил себя при лечении псориаза, кожного туберкулеза, лишая, экзем и т. д.

В гинекологии настой чистотела применяется при белях, кольпитах и при других заболеваниях.

Сок травы чистотела пьют *от одной капли до 15 и обратно* при лечении рака и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

В народной медицине применяют настой травы, сок и порошок чистотела.

Для приготовления **НАСТОЯ** *1 ст. ложку измельченной травы заливают 200 мл кипящей воды* и настаивают в течение 1 часа в теплом месте. Процеживают. Принимают по 2-3 ст. ложки 3 раза в день.

Порошок травы чистотела служит для приготовления **МАЗИ**: *1 ч. ложку порошка смешивают с 4 ч. ложками вазелина или несоленого подсолнечного масла* и используют для лечения кожных заболеваний.

Труднозаживающие раны и язвы присыпают порошком чистотела. При полипозе кишечника показаны лечебные клизмы с настоем травы чистотела. Как правило, значительное улучшение наступает уже через 5-6 процедур, а через 10 процедур больные избавляются от полипов. В течение года нужно провести два курса такого лечения.

Однако надо знать: чистотел — сильный судорожный яд. При передозировке наступает паралич чувствительных нервных окончаний, а затем наступает паралич двигательных окончаний. При сильном отравлении смерть наступает от паралича сердечной мышцы.

При местном воздействии препараты чистотела вызывают воспаление, гиперемиию.

Отравление чистотелом проявляется рвотой, болями в животе. Иногда возникают судороги. Первая помощь при отравлении чистотелом — промывание желудка и введение в кровь как можно большего количества жидкостей.

ПРЕПАРАТЫ ЧИСТОТЕЛА ПРОТИВОПОКАЗАНЫ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, ЭПИЛЕПСИИ, БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ, СТЕНОКАРДИИ. НЕЛЬЗЯ ДАВАТЬ ИХ ТАКЖЕ ДЕТЯМ В ВОЗРАСТЕ ДО ТРЕХ ЛЕТ.

Цикута (вех ядовитый). Цикута имеет продолговатое, полое внутри корневище с поперечными перегородками. Цветки белые, мелкие, расположены в виде зонтика. Растет во влажных местах, по берегам болот, рек и озер.

Ядовиты все части растения. При отравлении появляется головокружение, чувство жажды, судороги, затруднение дыхания, паралич языка. Смерть наступает в течение одного часа от паралича дыхательного центра.

Первая помощь при отравлении заключается в раннем и интенсивном промывании желудка 0,1%-ным раствором марганцовки, высокие очистительные клизмы.

В качестве противоядия используют черный кофе, слабую уксусную кислоту. Обязательно нужно применять рвотные средства, чтобы освободить организм от яда.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ:

1. Какие известны особенности острых отравлений у детей?
2. Как определить, что ребенок отравился?
3. Бытовые отравления. Диагностика и первая медицинская помощь?
4. Отравления АХОВ. Диагностика и первая медицинская помощь?
5. Отравления ядами животного и растительного происхождения. Диагностика и первая медицинская помощь?

Таблица 1.3.

Общая классификация факторов, определяющих развитие отравлений (по Е.А. Лужникову)

Факторы, относящиеся к ядам		Факторы, характерные
Основные	Дополнительные	Основные
Физико-химические свойства. Токсическая доза и концентрация яда. Характер связи с рецепторами токсичности. Особенности распределения в биосредах. Степень чистоты и наличие примесей. Устойчивость и характер изменений при хранении.	Способ, вид и скорость поступления в организм. Возможность к кумуляции и привыкание к ядам. Совместное действие с другими токсическими веществами и лекарствами.	Видовая чувствительность. Влияние массы тела, пола и физической нагрузки. Половая принадлежность. Возрастные особенности. Индивидуальная изменчивость. Наследственность. Влияние биоритмов. Возможность развития аллергии и токсикоманий. Общее состояние здоровья пострадавшего.

СЛОВАРЬ

наиболее важных токсикологических, биохимических и медицинских терминов, встречающихся в учебном пособии

А

Аксон - длинный отросток нейрона (в нервной клетке может быть только один аксон). Аксон - главный отросток, по которому нервная клетка передает информацию следующей клетке в нейронной цепи.

Аллергены - вещества, вызывающие аллергические реакции при попадании в организм человека.

Альбумин крови – простой глобулярный белок, содержащийся в сыворотке крови.

Амения - вид помрачения сознания, характеризующееся бессвязностью мышления, фрагментарностью восприятия, беспорядочным возбуждением с последующей амнезией.

Амнезия – частичная или полная потеря памяти.

Аппарат Гольджи – (гладкий эндоплазматический ретикулум) органеллы, построенные из мембран гладкого ретикулума, упаковывают продукты, предназначенные для секреции, в «мешочки» из таких мембран для

последующего переноса их к поверхности клетки, где они выводятся наружу. Гладкий эндоплазматический ретикулум по имени итальянца Эмилио Гольджи, который впервые разработал метод окраски этой внутренней структуры, сделавший возможным ее микроскопическое изучение.

АХОВ – аварийные химически опасные вещества (аммиак, окись углерода, окись этилена, хлор, диоксин, окислы азота, сероуглерод, фосген синильная кислота и др.) – группа веществ, используемых в каком-либо производстве в большом количестве и способные при попадании в окружающую среду вызвать массовые поражения людей и животных.

Б

Биотрансформация – см. метаболизм.

БТХВ – боевые токсические химические вещества (зарин, зоман, Vх, иприт, люизит и др.) – вещества, составляющие основу химического оружия, которые при применении в боевых условиях, способны вызвать массовые поражения войск и мирного населения.

Блефароспазм – спазм круговой мышцы век.

В

Выводящая из строя токсодоза ID_{50} (*I* – от англ. Incapacitate – вывести из строя, *D* – от лат. *Dosis* - доза) – это количество ксенобиотика, чаще БТХВ раздражающего действия, вызывающее при попадании в организм временный, а иногда со смертельным исходом выход из строя определенного процента пораженных. В зависимости от процента пораженных различают дозы ID_{100} , ID_{50} и т.д.

Г

Гемотоксическое действие - токсическое действие веществ на кровь.

Гомеостаз – относительное динамическое постоянство состава и свойств внутренней среды и устойчивость основных физиологических функций организма.

Гемодиализ - освобождение крови от ядов аппаратом "искусственная почка", снабженным полупроницаемой мембраной.

Гемосорбция - очищение крови от ядов аппаратом, прокачивающим кровь через колонки, наполненные сорбентом.

Д

Дендрит – несколько коротких отростков в нейроне.

Диагностика — раздел медицины, изучающий методы и принципы установления здоровья.

Домен – часть белковой молекулы, представляющая собой целостную субъединицу, как правило, - третичная структура белка.

И

Идиосинкразия – гиперреакция (повышенная чувствительность) данного организма на определенные химические вещества, введенные в субтоксической дозе.

Интактный организм – человек или животное, не имевшее контакта с чужеродными веществами.

К

Канцерогены – вещества, вызывающие раковое перерождение тканей или органов организма.

Кататония – психическое расстройство с преобладанием двигательных нарушений. Различают кататонический ступор и кататоническое возбуждение.

Каталаза – железосодержащий протопорфирин, обладающий бифункциональной активностью. Этот фермент может разлагать перекись водорода до воды и кислорода (каталазная функция) и способен катализировать реакции окисления перекисью водорода разнообразных эндогенных и экзогенных субстратов (пероксидазное действие).

Клонические судороги – быстрая смена сокращений и расслаблений.

Компартментализация – объединение групп энзимов в единые ферментные ансамбли, осуществляющие регуляцию метаболизма.

Кома – угрожающее жизни состояние, характеризующееся полной утратой сознания, нарушением кровообращения, дыхания, обмена веществ, отсутствием рефлексов. Наблюдается при инсульте, сахарном диабете, гепатитах, уремии, эпилепсии, отравлениях (в том числе алкоголем) и т.д.

Коллапс – угрожающее жизни состояние, характеризующееся падением кровяного давления и ухудшением кровоснабжения жизненно важных органов. У человека проявляется резкой слабостью, заостренными чертами лица, бледностью, похолоданием конечностей. Возникает при инфекционных болезнях, отравлениях, большой кровопотере.

Конъюгация – реакции синтеза, не требующие энергетических затрат, в результате которых образуются нетоксичные комплексы — конъюгаты.

КРТ – компоненты ракетных топлив (азотная кислота и окислы азота, фтор, перекись водорода, гидразин и др.).

Кумуляция – накопление эффекта при повторном воздействии вещества.

Л

Лизосомы – клеточные структуры, содержащие ферменты, способные расщеплять (лизировать) белки, нуклеиновые кислоты, полисахариды. Участвуют во внутриклеточном переваривании веществ.

Липиды – обширная группа природных органических соединений, включающая жиры и жироподобные вещества. Содержатся во всех живых клетках. Являются одним из основных компонентов биологических мембран.

М

Медиатор – молекулы выделяемого нейроном химического вещества, являющегося посредником при передаче нервного импульса от одной нервной клетки к другой. Наиболее изучены следующие медиаторы – ацетилхолин, серотонин, гистамин, норадреналин, диоксифенилаланин (ДОФА), диоксифенилэтиламин (допамин), глицин, глутаминовая кислота, γ -аминомасляная кислота. Медиатор накапливается в *синаптических пузырьках*. Полагают, что каждый синаптический пузырек несет в себе тысячи молекул медиатора.

Метаболизм – обмен веществ, совокупность процессов, связанных с биохимическим превращением веществ и энергии в живых организмах. Процесс превращения поступивших в организм веществ. Различают анаболизм – синтез более сложных веществ в организме, чем те, которые поступили в него, и катаболизм – расщепление сложных веществ до простых или менее сложных.

Мидриаз - расширение зрачков.

Миоз - сужение зрачков.

Мутагены и супермутагены – вещества, вызывающие изменение в генотипе пораженного.

Митохондрии – клеточные структуры (органоиды) животных и растительных клеток. В митохондриях протекают окислительно-восстановительные реакции, обеспечивающие клетки энергией. Число митохондрий в одной клетке от единиц до нескольких тысяч.

Н

Нефротоксическое действие - токсическое действие на почки.

НАД - (никотинамидадениндинуклеотид) кофермент дегидрогеназ.

НАДФ - (никотинамидадениндинуклеотидфосфат) кофермент дегидрогеназ.

Нозология – учение о болезнях (нозологических формах), их классификациях и номенклатуре.

О

Осигеназы со смешанными функциями – (микросомальные ферменты, микросомальные монооксигеназы) ферменты свободного окисления.

П

ПДК – такая концентрация химического соединения во внешней среде, при воздействии которой на организм человека периодически или в течение всей жизни прямо или опосредованно через экологические системы, а также через возможный экономический ущерб – не возникает соматических или психических заболеваний (в том числе скрытых и временно компенсированных) или изменений состояния здоровья, выходящих за пределы приспособительных физиологических реакций, обнаруживаемых современными методами исследования сразу или в отдаленные сроки жизни настоящего или последующих поколений.

Перитонеальный диализ - введение специального раствора в брюшную полость, обеспечивающего выведение яда.

Пороговая доза PD (P – от англ. Primary – начальный, D – от лат. *Dosis* – доза) – количество ксенобиотика, вызывающее начальные признаки поражения организма с определенной вероятностью, или начальные признаки отравления у определенного процента людей (животных). Пороговая токсодозы принято обозначать PD₁₀₀, PD₅₀ и т.д.

С

Сенсибилизация — состояние организма, при котором повторное воздействие вещества вызывает больший эффект, чем предыдущее.

Синапс - место "контакта" аксона одного нейрона с дендритом другого нейрона (синаптическая щель имеет размеры 200...500 Å). В области синапса

осуществляется передача информации от одного нейрона к следующему нейрону или мышце.

Смертельная или **летальная токсодоза** LD_{50} ¹ (L – от лат. *Letalis* – смертельный, D – от лат. *Dosis* – доза) (¹ - В ряде источников используется аббревиатура DL) – это количество ксенобиотика, вызывающее при попадании в организм человека или животного смертельный исход с определенной вероятностью при отсутствии лечения. Обычно пользуются понятиями абсолютно смертельных токсодоз, вызывающих гибель 100% пораженных (иногда гибель организма с вероятностью 100%), LD_{100} и среднесмертельных токсодоз, летальный исход от попадания которых наступает у 50% пораженных, LD_{50} .

Сопор – глубокое угнетение сознания с утратой произвольной и сохранностью рефлекторной деятельности. Дальнейшее угнетение сознания приводит к коме.

Супероксиддисмутаза - ключевая ферментная система, лимитирующая скорость всего цикла превращений супероксидного аниона в другие активные формы кислорода и контролирующая тем самым скорость перекисного окисления липидов.

Т

Тератогены – вещества, вызывающие извращение внутриутробного развития плода и рождение детей с физическими уродствами.

Токсины - вещества бактериального, растительного или животного происхождения, способные при попадании в организм в малых дозах вызывать нарушение физиологических функций, что приводит к заболеванию или гибели людей или животных.

Токсичность – свойство вещества приводить к смерти или вредить здоровью живого существа при попадании его в организм.

Толерантность - ослабление токсических эффектов вследствие привыкания к ядам.

Токсикомания - зависимость от химических препаратов (различают психические и физиологические ее варианты).

Тонические судороги – длительное напряжение мышц.

Транскрипция – биосинтез молекул мРНК (матричной рибонуклеиновой кислоты) на соответствующих участках ДНК. Первый этап реализации генетической информации в клетке, в процессе которого последовательность нуклеотидов ДНК «переписывается» в нуклеотидную последовательность РНК.

Трансляция – биосинтез белков в живой клетке на рибосомах. Второй этап реализации генетической информации, в процессе которого последовательность нуклеотидов иРНК (информационной рибонуклеиновой кислоты) «переводится» в аминокислотную последовательность синтезирующегося белка. Протекает с участием тРНК (транспортной рибонуклеиновой кислоты) и соответствующих ферментов. Трансляцию принято подразделять на стадии: инициации, элонгации и терминации.

Ф

ФМН (флавиномононуклеотид) - кофермент флавиновых ферментов.

ФАД (флавинадениндинуклеотид) - кофермент флавиновых ферментов.

Ферменты – биологические катализаторы, присутствующие во всех живых клетках. Осуществляют превращения веществ в организме, направляя и регулируя метаболизм. По химической природе – белки. Ферменты обладают оптимальной активностью при определенной pH, наличии необходимых коферментов и кофакторов, отсутствии ингибиторов. Каждый вид ферментов катализирует превращение определенных веществ (субстратов). Все ферменты подразделяются на 6 классов: оксидоредуктазы, трансферазы, гидролазы, лиазы, изомеразы и лигазы.

Ц

Цитохромы – (дыхательные ферменты) сложные белки (гемопротеиды), осуществляющие в живых клетках ступенчатый перенос электронов и (или) водорода (посредством обратимого изменения валентности атома железа в гемме) от окисляемых органических веществ к молекулярному кислороду. При этом образуется богатое энергией соединение – АТФ, способное к усвоению структурами клетки.

Цитоплазматический ретикулум – сеть внутренних мембранных канальцев, с помощью которых клетка распределяет продукты, необходимые для ее функционирования. Различают шероховатый и гладкий ретикулум. На поверхности шероховатого ретикулума располагаются рибосомы.

Ш

Шок – угрожающее жизни человека состояние, возникающее в связи с реакцией организма на травму, ожог, операцию, при переливании несовместимой крови, нарушении деятельности сердца и т.д. Характерны прогрессирующая слабость, резкое падение артериального давления, угнетение центральной нервной системы, нарушения обмена веществ.

Э

Эндоплазматический ретикулум – сплетение липопротеидных канальцев, пронизывающих цитоплазму.

Эффективная доза ED (Е от англ. Effect – результат, D – от лат. *Dosis* – доза) – количество вещества, вызывающее в организме человека или животного определенный результат с определенной вероятностью.

Энзимы – см. ферменты.

Я

Яд – мера (единство количества и качества) действия химических веществ, в результате которого при определенных условиях возникает отравление.

ЯТЖ – ядовитые технические жидкости (дихлорэтан, этиленгликоль, тетраэтилсвинец и этилированный бензин) – жидкости, используемые в качестве растворителей, топлива и антифриза.

СПИСОК рекомендуемой литературы

1. Авакумов В.М. Превращение лекарств в организме. М., Знание, 1967.

2. Александров В.Н., Емельянов В.И. Отравляющие вещества. 2^е изд. перер. и доп. М., Воениздат, 1990.
3. Голиков С.Н. Яды и противоядия. М., Знание, 1968.
4. Глебов Р.Н., Крыжановский Г.Н. Функциональная биохимия синапсов. М., Медицина, 1978.
5. Голубев А.А., Люблина Е.И., Толоконцев Н.А., Филлов В.А. Количественная токсикология. Л., Медицина, 1978.
6. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. Л., Медицина, 1986.
7. Даниленко В.С., Родионов П.В. Острые отравления растениями. 3^е изд. Киев. Здоров'я, 1986.
8. Ершов Ю.А. Плетнева Т.В. Механизмы токсического действия неорганических соединений. М., Медицина, 1989.
9. Измеров Н.Ф. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии: Справочник. М., Медицина, 1977.
10. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. Киев. Вища школа, 1989.
11. Каракчиев Н.И. Токсикология ОВ и защита от оружия массового поражения. Под ред. Р.С. Роболовлева. Изд. 2^е доп. перер. Ташкент, Медицина, 1973.
12. Количественная токсикология / Голубев А.А. и др. Л., Медицина, 1973.
13. Лакин К.П., Крылов Ю.Ф. Лекарства, яды и организм. М., Знание, 1974.
14. Лакин К.П., Крылов Ю.Ф. Биотрансформация лекарственных веществ. М., Медицина, 1981.
15. Лудевиг Р., Лос К. Острые отравления / Пер с нем. под ред. Гембицкого Е.В. М., Медицина, 1983.
16. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления. Руководство. М., Медицина, 1989.
17. Методы определения токсичности и опасности химических веществ (токсикометрия). Под ред. Саноцкого И.В. М., Медицина, 1970.
18. Неотложная помощь при острых отравлениях. Справочник по токсикологии. Под ред. Голикова С.Н. М., Медицина, 1977.
19. Неотложные состояния и экстренная медицинская помощь: Справочник / Г.Я. Авруцкий, М.И. Балаболкин и др. Под ред. Е.И. Чазова. М., Медицина, 1990.
20. Оксенгендлер Г.И. Яды и противоядия. Л., Наука, 1982.
21. Петров В.Н. Первая помощь при отравлении СДЯВ. М., Медицина, 1975.
22. Саноцкий И.В., Уланова И.П. Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических соединений. М., Медицина, 1975.
23. Саноцкий И.В., Фоменко В.Н. Отдаленные последствия влияния химических соединений на организм. М., Медицина, 1979.
24. Талызин Ф.Ф. Ядовитые животные суши и моря. М., Знание, 1970.

25. Трахтенберг И.М. и др. Методы изучения хронического действия химических и биологических загрязнителей. Рига. Зинатне, 1987.
26. Ужегов Г.Н. Зона особого внимания: Острые отравления. СПб. Изд.-во Диля, 2002.
27. Франке З. Химия отравляющих веществ. В 2 т. Пер. с нем. М., химия, 1973.
28. Этанол и обмен веществ / Под ред. Островского Ю.М. Минск. Наука и техника, 1982.