

Под редакцией А.О. Лойта

ОБЩАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ



ОБЩАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

Под редакцией А.О. Лойта

Руководство для врачей

Общая токсикология / Под ред. А.О. Лойта. СПб.. ЭЛБИ-СПб., 2006.
с. 224

Авторы обобщили и систематизировали материалы, накопленные токсиколого-гигиенической наукой. Освещены исторические аспекты, методология токсикологического эксперимента на лабораторных животных, альтернативные методы, внедряемые в практику. Изложены методологические подходы к токсиколого-гигиеническому нормированию ксенобиотиков в разных средах. Большое внимание уделено вопросам прогнозирования опасности и оценке риска, включая критерий риск-полезность применительно к токсическим веществам. Оценивается возможный вред радиоактивного излучения от радионуклидов и последствий действия химических веществ, в основном с проблемой риска раковых заболеваний. Большое внимание уделено проблемам пищевой токсикологии. Дана оценка опасности пищевых добавок, консервантов, возможности загрязнения пищевого сырья пестицидами и другими химическими соединениями.

Руководство предназначено для широкого круга специалистов, работающих в области профилактической и лечебной медицины, решающих проблемы экологии и защиты здоровья населения, а также для студентов медицинских, ветеринарных и фармацевтических учебных заведений.

Табл. Ил. Библиогр.

Редактор — *Лойт Александр Освальдович*, доктор мед. наук, профессор

Рецензенты

Нечипоренко Сергей Петрович, доктор мед. наук, профессор
Семенова Валентина Васильевна, доктор мед. наук, профессор

Авторский коллектив

Доценко Владимир Антонович, доктор мед. наук, профессор
Зельдин Александр Львович, доктор мед. наук, профессор
Лим Татьяна Евгеньевна, кандидат мед. наук
Лойт Александр Освальдович, доктор мед. наук, профессор
Луковникова Любовь Владимировна, доктор мед. наук
Плисс Геннадий Борисович, доктор мед. наук, профессор
Сидорин Геннадий Иванович, доктор мед. наук, профессор
Хаславская София Львовна, кандидат биол. наук.

Глава 1

ОБЗОР РАЗВИТИЯ ТОКСИКОЛОГИИ

Введение

В истории человечества токсикология — одна из более древних наук. История токсикологии, ее происхождение и развитие непрерывно связаны с историей развития общества. Токсикология в отличие от других отраслей медицины все время меняет свое содержание: она тесно связана с химией, ботаникой, фармакологией, судебной медициной, гигиеной и рядом других наук.

В давние времена лекарства и яды, а вместе с ними и различные другие продукты примитивной химической технологии обозначались одним и тем же словом. Таково древнегреческое слово фармакон и латинское слово медикамен (медикаментум). Такое же значение имеет старорусское слово зелье, обозначаемое не только лекарством и яд, но также румяна, белила, краски, порошок и др. (др. русское слово — снадобье, также характеризующееся многозначностью). Выделение химически чистых веществ из природных продуктов до середины XIX в. было очень редким явлением, а органический синтез почти вовсе отсутствовал, и лекарственные вещества были известны почти исключительно в виде сырых или подвергнутых относительно примитивной обработке продуктов минерального, растительного или животного происхождения. Их совокупность уже в древности называлась — материя медика.

1. Токсикология периода первобытного общества

1.1. Первобытное человеческое стадо

(приблизительно 2 млн лет тому назад — около 40 тыс. лет тому назад)

В этот период человек находился на чрезвычайно низкой ступени развития, был вначале совершенно беспомощен перед трудностями борьбы с природой. Далекие предки человека питались

теми дарами природы, которые их окружали. Прежде всего это были растения.

В связи с добыванием пищи первобытные люди постепенно научились различать пригодные для пищи вещества от непригодных, полезные от вредных, целебные от ядовитых. Накопились и обобщались эмпирические знания о природных лечебных средствах растительного, животного и минерального происхождения.

До добывания огня человек питался почти исключительно растениями, собирая готовые дары природы. После открытия огня пища долгое время по-прежнему оставалась преимущественно растительной, и человек вынужден был питаться главным образом растениями — их плодами, листьями и корнями.

Питаясь в течение тысячелетий растительной пищей, люди имели широкие возможности на личном опыте ознакомиться со свойствами растений. Лечение болезней также относится к числу наиболее насущных и поэтому наиболее древних потребностей человека. Имелись широкие возможности распознать и питательные, и ядовитые, и целебные свойства растений.

1.2. Расцвет первобытного общества

(ок. 40 тыс. лет тому назад — X–V тысячелетия до н.э.)

По мере своего развития человек научился пользоваться огнем, рыбачить, научился воевать с соседями. Лук стали применять в XII–VI тысячелетии до н.э. Все первобытные народы для своих стрел применяли растительные яды или яды змей, насекомых и других представителей животного мира. В Африке для этой цели применялись яды, действующие на сердце, в Америке — парализующие яды, в Азии и Океании — яды, вызывающие удушье. Индейцы знают дозу кураре, нужную для охоты или войны. Если они хотят взять врага живым, то применяют дозу, которая вызывает временное обездвиживание. Бушмены Африки, живущие в основном в пустыне Калахари, употребляют кроме растительных яды животного происхождения. Некоторые племена получают смеси растительных и животных ядов. Стрельный яд пигмеев Центральной Африки, содержащий примесь красных муравьев, так силен, что одна стрела убивает слона. Известно, что многие яды бушменов хорошо сохраняются, так немецкий токсиколог Луи Левин нашел, что яд, пролежавший в музее 90 лет, не потерял за это время своей активности. Стрельный яд некоторых племен Явы, Борнео и других островов Индонезии получали из дерева анчара. Даже научные сведения о ядовитом действии его млечного сока носили сказочный характер. В этот период широко применяли лекарства растительного,

минерального и животного происхождения. Происходит период от коллективного врачевания к знахарству.

При создании жилищ, обработке пищи свое развитие получили некоторые гигиенические приемы и навыки.

Из периода разложения первобытного общества (с X—V тысячелетий до н.э.) известно применение опьяняющих и наркотических средств.

Медицина первобытного общества получает дальнейшее развитие в связи с переходом человека от охотничьего хозяйства к скотоводству.

К этому же времени относятся: 1) возникновение гончарного дела и появление глиняной посуды, что дало возможность варить пищу и лечебные средства; 2) использование самородных металлов (медь, олово, свинец, серебро, золото) и плавка их в тигле; появляется бронза (сплав олова с медью).

Люди эпохи первобытной общины открыли значительное количество лекарственных средств, приобрели первичные лечебные навыки, исходя из непосредственного ознакомления с предметами окружающей их природы.

При изучении истории древних цивилизаций обнаруживается, что одной из причин их исчезновения явилось пренебрежение законами природы и экологическое невежество. Это ярко прослеживается на примере древних цивилизаций Средиземноморья, Месопотамии, Египта, Греции, Рима и др.

То, что люди называли «карой божьей», есть не что иное, как результат безумного антропогенного вмешательства в природу. Существовавшая в те времена технология сельскохозяйственного производства приводила к быстрому деградированию почвы, ее эрозии, засолению и т. д., уменьшению плодородия и как следствие — постоянно повторяющемуся голоду и войнам за обладание новыми землями. В исторических хрониках причинами войн объявляются политический или религиозный мотивы, но археологические раскопки и научный анализ свидетельствуют, что истинной причиной подъемов и закатов цивилизации явилось состояние земель как основы продовольственной базы и жизнедеятельности населения.

2. Страны Древнего Востока (Месопотамия, Египет, Индия, Китай)

Создание первых медицинских текстов относится к концу III тысячелетия до н.э. Упоминание о ядах имеется в манускриптах Египта. Описаны отравления солями металлов, опиумом, дурманом.

В этот период формировалось народное врачевание, основанное на практическом опыте народа. В законах Хаммурапи писали о правовом положении врачей.

Уже несколько тысячелетий были известны свойства ядов, лекарств и способы их применения. Опий, индийская конопля и белладонна были известны в Месопотамии, Египте и Индии 5000—3000 лет до нашей эры. Египтяне использовали в качестве слабительного алоэ и касторовое масло. Действие опия, кофеина и эфедрина было известно в Китае. Арабам в первые 1000 лет нашей эры было известно действие спирта, эфира и сулемы.

В древней Индии (III тысячелетие до н.э. — середина I тысячелетия до н.э.) создавалось учение о трех природных «субстанциях» (слизь, желчь и прана) и пяти «стихиях» (земля, вода, огонь, воздух, эфир). В древних книгах Индии (около 900 л. до н.э.) говорится о ядах и противоядиях. Высокое развитие получило лекарственное врачевание в Древнем Китае (середина II тысячелетия до н.э. — III в. н.э.).

Представление о здоровье и болезнях у народов Древнего Востока основывалось на воздействии и равновесии организма с окружающим миром.

3. Древняя Греция (III—II тысячелетие до середины I в. н.э.)

Первые сведения о медицине античной Греции относятся к VII в. до н.э., когда медицина древних греков выделяется в самостоятельную профессию и появляются врачи-профессионалы и «семейные» врачебные школы.

На медицину начинают смотреть не только как на средство удовлетворения индивидуальной потребности людей, но и как на силу, способную обеспечить охрану здоровья населения всего города.

В VI—V вв. до н.э. в Греции существовало уже несколько медицинских школ.

Расцвет Книдской школы (Иония) относится к первой половине V в. до н.э. Главнейшее достижение этой школы — создание самой первой в истории медицины теории патогенеза.

Наибольшей славой пользовалась Косская школа. Она сложилась в г. Косе на острове у берегов Малой Азии. Расцвет Косской школы приходится на вторую половину V в. и первую четверть IV в. н.э. Этот период Косской школы связан с именем великого врача древности Гиппократ. Весь род Гиппократов на протяжении

18 поколений занимался медициной. Таким образом Гиппократ оказывается представителем подлинно народной медицины, переросший в профессиональную медицину (Гиппократ II Великий с о. Кос, ок. 460—ок. 377 гг. до н.э.).

«Гиппократов сборник» является энциклопедией периода расцвета древнегреческой медицины. В книге «О природе человека» рассматриваются вопросы воздействия внешней среды на организм. Гиппократ вносит принцип — «приносить пользу или не вредить». «Клятва Гиппократа» содержит слова: «Я не дам никому просимого у меня смертельного средства и не покажу пути для подобных замыслов».

В области фармакологии и токсикологии греки накопили обширные сведения. Гиппократ писал о вреде пыли, образующейся при добыче руд. Он впервые составил перечень так называемых свинцовых профессий, описав при этом токсическое действие свинца и выделив особо в картине такой интоксикации «свинцовые» колики. Обстоятельные сведения о ядах и противоядиях содержатся в древнегреческих источниках.

В Сицилийской школе (около 490—430 гг. до н.э.) появилось учение о четырех стихиях (огонь, воздух, вода, земля). Это учение держалось в древней и средневековой медицине.

Древнегреческий философ и естествоиспытатель Аристотель (384—322 до н.э.) в 335 году основал в Афинах свою философскую школу. Сочинения Аристотеля охватывают практически все области знаний того времени. Он оказал огромное влияние на все последующее развитие научной и философской мысли. Элементами качествами Аристотеля оперировала в течение более чем тысячелетнего периода вся алхимия.

Еще в древние времена уделялось внимание случаям возникновения уродств у новорожденных. Аристотель впервые начал рассматривать возникновение уродств у детей в зависимости от влияния физических и химических факторов на материнский организм.

Друг и приемник Аристотеля Теофраст (около 300 г. до н.э.) в сочинении «Исследование о растениях» последнюю из девяти книг посвятил лекарственным и ядовитым растениям, их сбору и способам применения.

4. Древний Рим (VIII в.—VI в. до н.э.—476 г. н.э.)

Культуры стран Востока и Древней Греции оказывали определенное влияние на культуру римлян. В начале III в. до н.э. (291 г.) римские жрецы заимствовали у греков культ Асклепия, назвав его

Эскулапом. С середины I в до н.э. ведущая роль в медицине древнего мира переходит к римской медицине.

Роль древних врачебных школ сошла на нет. На первое место вышли специальные, частные медицинские школы. В медицинской школе преподавание велось по различным предметам, в том числе по фармации с токсикологией. Лекторы составляли учебники, причем предмет изучался в форме вопросов и ответов. Такие учебники получили название «*Libri interrogationem et responsiorum*». Впоследствии эти учебники были взяты за основу преподавания медицины в университетах средневековья.

Определенную роль в истории науки играл ряд известных ученых Римской эпохи. Плиний старший (I в н.э.) написал энциклопедический труд «Естественная история» в 37 книгах. Диоскорид (I в. н.э.) дал свод фармации и фармакологию своего времени в обширном труде «О лекарственных средствах».

Асклепиад (128–56 г до н.э.) высказал мысль, что болезнь не обязательно должна пройти все фазы развития, она может остановиться на любой фазе и развиваться в обратном направлении. Этой мыслью Асклепиад бросал вызов сторонникам Пифагора, Эмпедокла и Платона, по учению которых болезнь, будучи карой богов, раз начавшись, должна была обязательно пройти все фазы, заканчиваясь смертью больного или его выздоровлением.

Асклепиад и его школа представляли передовые направления в медицине античного Рима.

Отравления в Риме приобрели столь массовый характер, что пробогатели пищи объединяются в особую коллегия, как прочие ремесленники. Должность раба, проверяющего пищу, была введена у римлян Антонием по примеру восточных царей.

В Древнем Риме был издан специальный закон о преступлении с применением ядов (32 г до н.э.).

Древней истории известен царь Митридат, который систематически употреблял ничтожно малые количества различных ядов, чем вызвал в организме своеобразное «привыкание» к его действию. В последующем явление привыкания к ядам получило название — митридатизм. Противоядия самого разного состава получили общее название «териак», заимствованное с Востока: так называли в Персии опий. Особым уважением до XVII в. пользовался териак, связанный с именем Митридата и в течение столетий считавшийся панацеей от всех заболеваний и отравлений. Он состоял из 50 различных ингредиентов. По первой германской фармакопее (1535) в териак входили 12 веществ. Во французской фармакопее XVI–XVII вв. в териак входил 71 ингредиент.

Хорошо известно, что человечество рано познакомилось с металлами, в первую очередь с теми, которые находятся в природе в самородном состоянии — это медь, золото, серебро.

В доримскую эпоху и в Древнем Риме рудные месторождения обнаружались случайно, но во II—I вв. до н.э. в Риме уже велись систематические поиски полезных ископаемых, шахты стали глубже, штреки обширней, начали применять вентиляцию, водоотливные колеса. У Плиния в разделе его сочинения, посвященного ископаемым телам, встречаются полезные указания на эту тему. Он пишет, что «чад от серебряных копей вреден всем животным, особенно собаке»; в другом месте указывает, что полировщики киновари надевают на голову пузырь, чтобы не вдыхать вредную пыль; замечает, что у работающих в рудниках часто поражены руки и голени.

Деятельностью знаменитого римского врача Галена (131 г.н.э., умер в начале III в., между 200—210 гг.) завершается история медицины древнего мира. Система Галена господствовала в медицине Запада и Востока на протяжении 15 столетий — до середины XVIII в. н.э.

В Риме Гален написал свыше 400 сочинений, из них около 200 по медицине, до нас дошло лишь около 140 медицинских. Свою медицинскую систему он изложил в обширном, из 14 книг, труде под названием «Methodus medendi» и в кратком руководстве под названием «Ars medica», она же Ars parva»; последнее было настольной книгой врачей Востока и Запада на протяжении всего средневековья.

Значительное место в трудах Галена занимает описание отравлений. Греческо-римская медицина разработала терапевтическое использование экстрактов растений (галеновы препараты).

Гален внес в лечение болезней и отравлений определенную теорию. В сочинении «Антидоты» он делит ядовитые вещества на охлаждающие, согревающие и вызывающие гниение. Эта точка зрения длительное время принималась в медицине и была воспринята Авиценной.

5. Период раннего (V—X вв.) и развитого (XI—XV вв.) средневековья

5.1. Византийская империя, государства Средней Азии, государства Восточной и Юго-Восточной Азии

В этот период сохранились традиции античной медицины. Византийская империя сыграла большую роль в передаче античного наследия в странах Востока и Европы (в том числе в Киевскую Русь).

В арабоязычных Халифатах (VII—X вв.) переводились на арабский язык важнейшие медицинские сочинения (труды Гипократа, Галена и др.). Создавались крупные библиотеки, аптеки.

Арабская алхимия занимает промежуточное место между химией древнего мира и западноевропейской алхимией.

Выдающийся врач-алхимик, философ Багдадского Халифата Абу Бакр Мухаммед ар Рази (850—923) проводил эксперименты по изучению влияния ртути и других лекарственных средств на организм обезьяны.

Одним из крупнейших центров культуры и науки народов Востока в средние века стало государство Саманидов (Бухара, Хорезм, Ургенч).

На территории Средней Азии протекала деятельность крупнейшего врача, энциклопедиста, философа Абу Али ибн Сины (Авиценны, 980—1037). Его труд «Канон врачебной науки» в 5 томах имел большое значение для развития медицины последующих столетий.

Аль-Бируни (X—XI вв.) написал труд «Фармакогнозия».

Крупнейшие трактаты о лекарственных средствах написаны в средневековом Китае. В книге «Великий травник» в 52 томах выдающийся врач Ли Шичжэнь (1518—1593) описал 1892 лекарственных средств и привел 11 096 прописей лекарства. Эта книга частично была переведена на русский язык в 1857 г.

5.2. Страны Западной Европы

Есть основания считать, что египетская медицина через арабов оказала влияние на знаменитую в средних веках Салернскую медицинскую школу, которая в IX в. бережно хранила знания античного времени.

В Салерно позже работал знаменитый врач и алхимик Арнольдо да Вилланова, автор «Салернского кодекса здоровья» (1480).

Знаменательно, что отравления на Востоке не играли в истории столь роковой роли, как это было в классическое время в Греции и Риме, а в средние века в Западной Европе.

Несмотря на то, что персидские законы жестоко наказывали за отравление, в царских семьях их было много, так как борьба за трон велась среди большого количества сыновей от разных жен.

В XII веке появляются первые переводы арабских алхимических рукописей на латинский язык. Изменяется содержание алхимии, начинается поиск философского камня и путей превращения неблагородных металлов в серебро и золото.

5.3. Русь

Источниками сведений о ранней медицине на Руси служат археологические раскопки, образцы древнего народного искусства; позднее — документы письменности — летописи, записки путешественников, законодательные акты («Изборник Святослава», «Русская Правда» и др.)

Установлен ряд вполне рациональных лечебных средств и приемов, имевших распространение на Руси с древнейших времен. Обнаружены древние деревянные водопроводы и водоотводы в русских городах (в Новгороде в XII веке).

6. Период позднего средневековья (XV—XVII вв.)

В XVI—XVII вв. основными лекарствами и противоядиями были многочисленные составы, которые создавались в алхимических лабораториях.

В это же время алхимия из рук философов и изобретателей, искавших философский камень, который должен был превращать неблагородные металлы в золото и исцелять болезни, переходит к светским государям. Последние не только поощряют и финансируют алхимиков, но и сами включаются в поиск.

Английский король Карл II Стюарт был страстным алхимиком, покровительствовал наукам, им была издана хартия об основании Лондонского королевского общества. При дворе была химическая лаборатория, где Карл II вместе с алхимиками, приглашенными им из Европы, проводил много времени, в частности создавал различные противоядия. Причина смерти короля была установлена только в 1979 г. с применением нейтронно-активационного анализа (J. Radioanalyt. Chem., 1979, Vol. 48. P. 125—134). В волосах короля была обнаружена ртуть в количествах, в десятки раз превышающих нормальное содержание; нет основания думать, что это было злостное отравление ртутью, учитывая приверженность короля к алхимии. Поиски философского камня шли, однако, рука об руку с отравлениями.

В средние века свойства мышьяка были хорошо изучены алхимиками, врачами и аптекарями. В связи с этим законами старались ограничить продажу не только мышьяка, но и ядовитой сулемы. В XV столетии продажа этих ядов вообще была запрещена.

Мышьяк сыграл роковую роль в истории токсикологии. При периодическом или длительном применении малых доз мышьяка

картина отравления может быть настолько разной, что в старину ее путали с различными заболеваниями, вплоть до венерических. Это и неудивительно, так как мышьяк кроме желудочно-кишечного тракта поражает нервную систему, кровь и вызывает заболевание слизистых оболочек и кожи. В связи с тем, что отравление напоминает различные болезни, мышьяк как орудие преступлений со временем почти вытеснил растительные яды древнего мира.

В средние века свойства мышьяка были уже хорошо известны и характеризовались словами: «Если кто съест хотя бы горошину этого вещества или даже меньше — погибнет. Способов лечения не существует». Мышьяк присутствовал обычно в итальянских ядах.

Весь период средневековья изобилует мрачными картинами отравлений. В связи с этим и учение о ядах длительное время рассматривалось как часть судебной медицины.

Отравления в Англии были столь часты, что король Генрих VIII издал закон (1531) по которому виновных бросали в кипящую воду. Мрачную славу душегуба снискал испанский король Филипп II (1555–1587). Не менее часты были отравления и во Франции.

XVII век в Европе называют веком Людовика XIV (1643–1715). Как писал Вольтер: «Преступления (отравления) преследовали Францию в годы ее славы так же, как это случилось в Риме в эпоху лучших дней республики».

На Руси в те времена господствовало знахарство, что в сильной степени сказывалось и на использовании различных ядовитых трав и порошков.

В этот период при дворах всех европейских светских и церковных владык для предупреждения отравления были пробогатели пищи.

Во время позднего средневековья утверждался опытный метод в науке. Выдающийся швейцарский врач и химик раннего Возрождения Теофраст Парацельс. Настоящее имя и фамилия — Филипп Ауреол Теофраст Бомбаст фон Гогенгейм (1493–1541). Псевдоним — Парацельс — в переводе с латинского языка — «подобный Цельсу». Основатель ятрохимии, лечения болезней химическими средствами, т. е. лекарствами, изготовленными из минералов, направления в медицине, объясняющего возникновение и исцеление болезней химическими процессами. Ввел в медицинскую практику употребление препаратов ртути, сурьмы, меди, железа, мышьяка; применял лекарства, выделенные из растений, развил представление о дозировке лекарств. На основании собственного алхимического опыта он сумел дать описание симптомов отравлений, вызываемых серой, свинцом, ртутью, мышьяком. Но самое интересное, что

Парацельс связал их с профессиональной деятельностью, ибо писал об отравлениях лиц, работающих среди «испарений вредных минералов». Парацельс обратил внимание на токсическое вещество как единое целое, разработал концепцию специфического действия; начал рассматривать организм как объект специфического действия химического вещества. Ставил цель: исследовать свойства вещества и найти новое соединение с более полезными для медицинских целей свойствами. Основатель фармацевтической химии.

В 1530 г. Т. Парацельс выпустил в свет трехтомную монографию «О горной сухотке и других горных болезнях», в которой обстоятельно описал вредные условия труда и профессиональные болезни горняков Тироля, вызванные вдыханием пыли, серы, паров ртути и других металлов.

Немецкий врач, металлург и минеролог Георгиус Агрикола (1494–1555) выпустил труд «О горном деле в металлургии» в 12 книгах (1530–1546) в котором наряду с технологическими данными приводится большой материал о профессиональных заболеваниях горняков, возникающих от воздействия пыли.

Бернардино Рамаццини (1633–1714) — итальянский врач, основоположник профессиональной патологии как отрасли медицины и гигиены труда. Его труд «Рассуждения о болезнях ремесленников» (1700), в которых описано более 60 профессиональных заболеваний с указанием их причин, мероприятий профилактики и лечения. Рамаццини говорил об обязанности врачей учитывать условия труда работающих, о необходимости улучшать условия труда промышленных рабочих. Полный перевод книги Рамаццини на русском языке вышел в 1961 г.

7. XVIII век

XVIII век покончил с алхимией. Почти все ранее открытые металлы выделены в период с 1774 по 1804 г

Эпоха предвозрождения — переходная ступень от средневековья к новому времени — выдвигает в науку и новый тип ученых. Это люди энциклопедического образования, широких взглядов, борцы со схоластикой.

Нельзя провести четкой границы между временем, когда алхимия превратилась в научную химию. Многие прославленные химики были по образованию врачами.

XVIII — начало XIX века отмечены крупными достижениями в области наук о природе, великими естественно-научными открытиями. Некоторые естествоиспытатели были одновременно физиками или химиками; многие физики и химики были врачами. С медици-

ной была непосредственно связана деятельность ряда крупных химиков XVIII века: Клод Луи Бертолле (1748—1822), Антуан Франсуа Фуркруа (1755—1809), Луи Бернар Гитон де Морво (1737—1816) и Антуан Лоран Лавуазье (1743—1794).

В середине XVIII в. великий русский ученый Михаил Васильевич Ломоносов (1711—1765) уделил большое внимание научным вопросам улучшения медицинского дела в России того времени.

М.В. Ломоносов отстаивал наблюдение и опыт как основу научного познания. Ломоносову принадлежат многие открытия в химии, физике и других областях естествознания. В 1752 г. М.В. Ломоносов писал: «Изучение химии имеет двоякую цель: одна — усовершенствование естественных наук, другая — умножение жизненных благ».

В одном лице часто соединялись ученый-врач и естествоиспытатель. В XVIII веке врачи обращали внимание на важность изучения особенностей труда ремесленников и рабочих.

8. XIX век — начало XX века

Только в начале XIX столетия возникает попытка водораздела между неорганическими и органическими веществами. Еще Лавуазье в своем учебнике делил все вещества на минеральные, животные и растительные. Более четкую химическую классификацию внес Иенс Якоб Берцелиус (1779—1848). Он предложил из известных к тому времени соединений выделить группу веществ, типичных для живой природы, и назвать их органическими веществами. Берцелиус прославился своими достижениями в развитии общих вопросов химии.

Юстус фон Либих (1803—1873) помимо теоретических работ посвятил большую часть своих исследований проблемам прикладной химии, в частности заложил научные основы развития агрохимии.

Марселин Бертло (1827—1907), подобно большинству химиков, сначала изучал медицину и только потом переключился на занятия химией. Работы Бертло в области синтеза органических соединений составляют целую эпоху в развитии химической науки. Бертло показал, что синтез органических соединений не только воспроизводит природные продукты, но может создавать соединения новые и не существующие в природе.

В начале XIX века известных органических соединений было немного. Научная эра использования лекарственных препаратов начинается также в XIX веке. Благодаря развитию химии и фарма-

цевтической химии оказалось возможным выделять действующие начала из растительных экстрактов.

В первой половине XIX века начали объединяться физиология и патология.

С середины XIX в. лавина органических веществ обрушивается на человечество: появляются искусственные красители, синтетические волокна и синтетический каучук, инсектициды, пищевые консерванты и добавки.

Физиологи первыми, раньше фармакологов, оценили значение фармакологического метода изучения жизненных процессов. Знаменитые французские физиологи Франсуа Мажанди (1783—1855) и его ученик Клод Бернар (1813—1878) были одновременно крупнейшими фармакологами и токсикологами своего времени. Клод Бернар — один из основоположников современной физиологии и экспериментальной патологии (экспериментальной фармакологии). Будучи выдающимся экспериментатором Бернар обогатил физиологию и патологию рядом новых и важных, точно установленных фактов, которых до этого было весьма недостаточно. Клод Бернар много внимания уделял изучению отравлений, считал особо удобной моделью при исследовании заболеваний. Он говорил об этом в своем лекционном курсе в 1859—1860 гг.

Лекарства считались чуждыми организму веществами и сблизались, как правило, с ядами. Клод Бернар так и характеризовал их в своих лекциях, опубликованных в 1871 г.: «Лекарства суть вещества, чуждые организму... все лекарства, в конце концов, суть яды; они отличаются от последних только меньшей интенсивностью действия. Препараты, которыми мы пользуемся, в действительности действуют только по причине их токсических свойств, которые производят пертурбации в организме».

Первые примеры эффективного обезвреживания ядов были заимствованы из реакций аналитической химии в конце XVIII и начале XIX в. Это были реакции характеризовавшиеся образованием нерастворимого осадка.

Начало эпохи судебной токсикологии было положено во Франции и связано с именем Матье Жозефа Бонвонтюра Орфила (1787—1853). Он родился в Италии, учился химии и медицине в Валенсии, Барселоне, самостоятельно изучал труды Лавуазье и Бертолле. Систематически изучал химическую и биологическую информацию о ядах. В 1811 г. Орфила переехал в Париж, организовал у себя дома лабораторию, где занимался изучением действия ядов на животных, более всего интересуясь мышьяком. В 26 лет он опубликовал первую книгу по токсикологии и постепенно завоевал славу главно-

го токсиколога Франции. Испробовав много способов определения мышьяка в теле отравленного, он натолкнулся на вышедшую в 1836 г. статью английского химика Джеймса Марша, изобретателя простого метода определения малых количеств мышьяка. Пользуясь этим новым методом, Орфила выяснил, что мышьяк содержится в норме в теле человека, что реактивы часто бывают загрязнены мышьяком и что это может приводить к ошибочным заключениям. 1840 год считают годом рождения судебной химии. Слушалось дело Марии Лафарг, отравившей своего мужа мышьяком. Из Парижа в качестве эксперта был приглашен Орфила, который «показал» составу суда металлический мышьяк, выделенный из организма жертвы.

Это успехи аналитической химии и наряду с этим достижения органического синтеза. Появляются соединения с заранее задуманными свойствами, среди которых лекарства занимают ведущее место. В 1850 году начались исследования механизма действия ядов. Основная закономерность, характеризующая взаимозависимость между химическим строением и фармакологическим действием, была сформулирована в середине XIX века выдающимся отечественным токсикологом Е.В. Пеликаном (1824–1884), который писал: «Действие ядов определяется их химическим составом или свойством, числом и расположением частиц, их образующих; поэтому вещества, аналогично составленные и представляющие симметрические реакции, оказывают аналогию в образе действия. Тела, принадлежащие к одному и тому же типу, действуют аналогически» (1854). Е.В. Пеликан писал, что в России до начала пятидесятых годов строго научного направления в токсикологии не существовало.

Первая лаборатория экспериментальной фармакологии была организована в России Р. Бухгеймом (1820–1879) в 1847 г. при Дерптском (Тартуском) Университете. В ней воспитался целый ряд крупнейших фармакологов и токсикологов второй половины XIX в.: О. Шмидеберг (1838–1921), Р. Коберт (1854–1918) и др.

В XIX веке появилось уже много книг по токсикологии, среди них следует отметить вышедшую в 1865 г. книгу Эйленберга «Учение о вредных и ядовитых газах» и книгу Гирта «Заболевания рабочих» (1871).

Вторая половина XIX века резко изменила положение в науке: трудами ученых разных стран заложены основы периодических изданий специальных журналов, в которых освещались вопросы заболеваний рабочих, описание отдельных случаев отравления на

производстве; меры защиты рабочих от вредного действия в основном пыли, паров и газов.

В начале XX в. появились специальные клиники профессиональных болезней. Считают, что такая клиника впервые основана в 1910 г. в Милане.

9. Развитие современной токсикологии. XX век

Если токсикология в прошлом занималась в основном только изучением токсических свойств химических соединений, то в XX веке ее границы значительно расширились, и она переросла в науку о патологии химической этиологии, в экологическую токсикологию или токсикологию окружающей среды. С этого времени токсикология разделилась по отдельным направлениям: на промышленную, сельскохозяйственную, пищевую, судебно-медицинскую и т. д.

В отечественную токсикологию крупный вклад внесли Г.В. Хлопин, А.А. Лихачев, В.М. Карасик, С.В. Аничков, А.И. Черкес, Н.С. Правдин, Н.В. Лазарев, Л.Н. Тиунов, Ю.В. Другов, В.Л. Саноцкий, Н.Н. Савицкий, Л.И. Медведь, Ю.С. Каган, А.А. Летавет и другие ученые, в различные периоды интенсивно разрабатывавшие важнейшие проблемы теоретической и прикладной токсикологии.

9.1. Промышленная токсикология

Промышленная токсикология — наука экспериментальная. Становление ее тесно связано с развитием других экспериментальных дисциплин: экспериментальной гигиены и особенно — фармакологии, так как принципы и методы токсикологической оценки промышленных веществ и фармакологической оценки лекарственных средств имеют много общего, однако конечные цели этих исследований все же различны. В связи с развитием промышленности, химии и химической технологии так называемые «промышленные яды» потребовали пристального внимания рабочей медицины. Зародилась промышленная токсикология, затем — сельскохозяйственная. В дальнейшем параллельно с формированием общей токсикологии, изучающей наиболее общие закономерности взаимодействия организма и яда, происходило и происходит все большее ее дробление. Появляются, например, такие ее ветви и самостоятельные разделы, как токсикология металлов, пестицидов, полимеров, пищевая токсикология, токсикология замкнутых пространств и др.

Задачи, стоявшие перед промышленной токсикологией, были четко сформулированы еще в далекие 30-е годы XX века.

В связи с работами Н.В. Лазарева, Н.С. Правдина и И.С. Цистовича начинается формирование отечественной промышленной токсикологии. Первый этап токсикологии как науки связан с разработкой теоретических и методических основ промышленной токсикологии. В 30-е годы началось формирование учения о гигиеническом нормировании, развернуты широкие исследования по экспериментальному обоснованию предельно допустимых концентраций. В этих работах отечественные токсикологи учитывали примат медицинских показаний перед соображениями технического порядка. Начали проводиться систематические исследования по прогнозированию возможных отдаленных последствий. Все это заложило основу для преобразования промышленной токсикологии в профилактическую (гигиеническую) токсикологию, что можно считать вторым важным этапом развития этой науки. Профилактическая токсикология изучает условия развития заболеваний химической этиологии в связи с природными и антропогенными изменениями химического состава окружающей человека среды. Она изучает также возможности возникновения ближайших и отдаленных проявлений при контакте с химическими агентами. Профилактическая токсикология имеет выраженный популяционный характер, разрабатывает научные основы, принципы и методы гигиенического регламентирования химических веществ в объектах окружающей среды.

Начало гигиенического регламентирования содержания различных химических веществ в воздухе рабочей зоны было положено в 20-е годы текущего столетия Н.П. Кравковым, Я.Я. Окуневским и С.И. Каплуном.

Неоценимы заслуги в деле разработки предельно допустимых концентраций токсических газов, паров и пылей З.И. Израэльсона и З.Б. Смелянского (первый председатель комиссии по гигиеническому нормированию с 1956 по 1969 гг.). Начало гигиенической регламентации промышленных ядов в воздушной среде производственных помещений относится к 10 апреля 1922 года. В этот день были утверждены первые «Правила о мерах безопасности работ в производстве хромовых солей». В первых «Правилах» было установлено содержание сернистого газа в воздухе.

В первый список предельно допустимых концентраций вредных веществ, согласно постановлению НКТ от II.VII. 1930 г. за № 232, вошло 12 названий. Вместе с ростом промышленности в стране рос и список веществ, для которых устанавливались предельно

допустимые концентрации, в список ОСТ 90014-39 вошло тридцать пять названий, а в ГОСТ 13-24-43 — названия 52 веществ. Постоянно совершенствовались принципы гигиенического регламентирования.

С развитием народного хозяйства, в том числе и химического производства, для защиты здоровья работающих возникла потребность в теоретической и экспериментальной разработке понятия предельно допустимой концентрации химических веществ. Эту задачу взяли на себя организовавшие в то время научно-исследовательские учреждения. По инициативе В.А. Обуха (1870—1934) в 1923 г. в Москве создается Институт по изучению гигиены труда и профессиональных заболеваний (а впоследствии Институт гигиены труда и профессиональных заболеваний АМН СССР, ныне — НИИ медицины труда РАМН) и вскоре институты гигиены труда и профзаболеваний появились в Ленинграде и Харькове. Позже было создано еще несколько институтов в ряде крупных промышленных центров России (г. Горький, ныне Нижний Новгород; Свердловск, ныне Екатеринбург; Уфа), а также на Украине (Киев, Донецк, Кривой Рог), в Казахстане (Караганда), Азербайджане, Грузии и Армении.

Важнейшую роль в изучении проблемы охраны и гигиены труда сыграл Государственный научный институт охраны труда, созданный в 1925 г. Основными задачами Института были изучение отдельных факторов производственной среды, разработка трудового законодательства. Организатором и первым руководителем института был С.И. Каплун (1897—1943). Автор первых оригинальных руководств по гигиене труда, токсикологии, редактор журнала «Гигиена труда и техника безопасности».

На грани токсикологии и гигиены труда плодотворно работали Л.К. Хоцянов (1889—1978) и З.И. Израэльсон (1893—1975).

В 1924 г. появляется первая экспериментальная работа по обоснованию допустимого содержания бензола, а в 1931 г. были разработаны методы регламентирования пыли.

Начиная с 1928 г. по заданию НКТ СССР, Московский Институт охраны труда, на основании анализа литературного материала о концентрациях различных ядов и о профессиональных отравлениях в стране, приступил к обоснованию допустимого содержания вредных веществ в воздушной среде производственных помещений. На первых порах был использован принцип деления токсической концентрации на 10, взятый из фармакологии.

В 1930 г. появился термин — предельно допустимая концентрация (ПДК), который получил распространение и в России, и за

рубежом. Он упоминается в первом справочнике Н.В. Лазарева и П.И. Астраханцева «Химически вредные вещества в промышленности» (1933–1935).

В 1938–1941 годах продолжается обобщение практики регламентирования вредных веществ и появляется термин «порог токсического действия» (Н.С. Правдин, 1947).

В 1938 г. Н.В. Лазарев заложил теоретическую и экспериментальную базу гигиенической регламентации, создав «Общие основы промышленной токсикологии», где высказал, в частности, очень важное предположение о существовании «порога хронического действия».

В конце 30-х годов отечественной гигиеной была осознана необходимость регламентировать не состав сточных вод, а качество воды, используемой населением. Этот принцип нашел свое воплощение в понятии предельно допустимой концентрации (ПДК) вредных веществ в воде. Впервые в мире под руководством А.Н. Сысина (1941) была опубликована монография «Допустимые концентрации ядовитых веществ в водоемах», в которой представлены материалы по научному обоснованию ПДК первых трех веществ: свинца, мышьяка, фенола. Затем методы установления ПДК совершенствовались С.Н. Черкинским (1949). Дальнейшее внедрение и развитие теории и методологии регламентирования вредных веществ в воде продолжалось другими отечественными учеными. В.А. Рязанов (1961), формулируя методологические основы современного гигиенического нормирования загрязнений атмосферного воздуха, подчеркивал, что допустимой может быть признана только такая концентрация, которая не оказывает на человека не только прямого, но и косвенного вредного и неприятного действия. В частности, он указывал на необходимость учета влияния загрязнений на зеленые насаждения, подчеркивал, что «если для какого-либо вещества самым узким местом является его вредное действие на растительность, то при нормировании надо исходить из порога действия на растительность». Гигиеническое и экологическое нормирование имеет один и тот же объект, однако, различные цели: если гигиеническая регламентация направлена на сохранение здоровья людей, то экологическая — на сохранение биоты, природных ресурсов, генофонда и условий его существования.

XX век — век химии: это питательная среда для экспериментальной токсикологии. Современная химическая промышленность создает колоссальное количество новых, в основном органических соединений, и все эти соединения могут получить «право на жизнь», только пройдя через руки токсиколога. Профилактическая

токсикология подразделяется на коммунальную, промышленную, сельскохозяйственную, пищевую, бытовую и косметическую. В конце XX века стала формироваться специальная область токсикологии, которую можно назвать «теоретической токсикологией». Г.А. Степанский (1978) определял ее следующим образом: «Это направление токсикологии, изучающее виды, формы, закономерности и механизмы возникновения, развития и исчезновения различного вида изменений предпатологического и патологического характера». Теоретическая токсикология пользуется методами теоретических наук, но в то же время широко использует экспериментальный метод и данные практического опыта. Это — следующий (третий) этап становления токсикологии как науки. Он характеризуется оформлением токсикологии как науки и с юридической точки зрения. Развиваются клинические аспекты, специальные виды токсикологии и, как высшая ступень ее развития, в последнее время токсикология обретает четкий экологический профиль. В настоящее время следует считать вполне определенной тенденцию выделения самостоятельного направления — экологической токсикологии, предусматривающей такие разделы, как антропотоксикология, зоотоксикология, фитотоксикология, токсикология природных ядов, водная токсикология, разработка общих теоретических проблем. Следует заметить, что экологическая токсикология не только формируется в самостоятельное научное направление, она претендует на ключевой раздел токсикологии, поскольку отражает самые современные представления. Исходя из этого, появление и развитие экологической токсикологии можно считать следующим, четвертым этапом развития токсикологии как науки.

9.1.1. Н.С. Правдин

Николай Сергеевич Правдин (1882–1954) — один из основоположников Московской школы промышленных токсикологов. Он одним из первых определил задачи промышленной токсикологии, ее специфической особенности как части гигиены труда.

Одним из основных направлений научной деятельности Н.С. Правдина было экспериментальное обоснование гигиенических нормативов концентраций химических веществ в воздухе производственных помещений. С первых же лет своей деятельности в области промышленной токсикологии он стремился приблизить токсикологию к практическим запросам бурно растущей промышленности. Н.С. Правдин возглавил школу промышленных токсикологов в Москве.

В 1927 году С.Н. Правдин организовал в Москве в Институте охраны труда ВЦСПС токсикологическую лабораторию, которая в 1935 г вошла в состав Института гигиены труда и профессиональных заболеваний им. В.А. Обуха. Этой лабораторией он заведовал до конца своей жизни (1954).

Положение дел в промышленной токсикологии в 1928 г. Н.С. Правдин характеризовал как «отрыв от практики, стереотипное изучение патологии профессиональных отравлений и механизма действия промышленных ядов... нет никакого сомнения в том, что токсикология должна стать на путь профилактики».

В тот период, по мнению Н.С. Правдина, было необходимо разработать принципиальные теоретические и методические основы нового направления токсикологии для решения практических задач гигиены труда, направить усилия на изучение условий, которыми определяется «токсичность среды», и на разработку по данным этого изучения конкретных путей оздоровления труда.

Основные положения токсикометрии химических соединений, тесно связанные с токсикодинамикой и молекулярными процессами патогенеза отравлений, были впервые сформулированы Н.С. Правдиным в 1928 г. В своих работах (1928, 1931) Н.С. Правдин подчеркивал важность и необходимость гигиенической экспертизы, стандартизации и нормирования. В конце 20-х годов Н.С. Правдин сформулировал три основные задачи промышленной токсикологии: 1) гигиеническое нормирование содержания вредных веществ в объектах производственной среды и в биосредах; 2) гигиеническая экспертиза токсических веществ; 3) гигиеническая стандартизация сырья и продуктов.

Н.С. Правдин написал ряд известных монографий: «Профессиональная токсикология» (в соавторстве с И.Г. Гельманом и Н.Д. Розенбаумом, 1931), «Токсикология как орудие оздоровления труда» (1933).

В 1933 году он впервые выдвинул понятие о порогах действия яда, предложил понятие интегрального показателя порога действия, а также понятие гигиенической значимости применяемого показателя. Н.С. Правдиным впервые были рассмотрены некоторые понятия из области оценки опасности веществ (в частности, понятия «зоны токсического действия»). Известны изданные Н.С. Правдиным «Руководство промышленной токсикологии» (1934) и монографии «Методика малой токсикологии промышленных ядов» (1947).

Н.С. Правдин развил систему принципов и методов оценки токсичности и опасности веществ (токсикометрии).

Триада Н.С. Правдина состоит из клиники, гигиены и связующего его эксперимента.

Н.С. Правдину в 1943 г. была присуждена ученая степень доктора медицинских наук и присвоено ученое звание профессора.

Н.С. Правдин в 1942—1947 гг. указывал, что критерием подлинной безопасности нормативов станет отсутствие у лиц, подлежащих контролю, даже явлений предпатологии.

Под редакцией Н.С. Правдина в 1960 г. (посмертно) вышел в свет сборник «Вопросы промышленной токсикологии».

9.1.2. Н.В. Лазарев

Несомненный вклад в дело становления и развития промышленной токсикологии внес основатель Ленинградской школы токсикологов Николай Васильевич Лазарев (1895—1974). В 20-е годы им было положено начало систематическому изучению связи между биологическим действием и химическим строением веществ. Эти исследования получили дальнейшее развитие в 40—50-х годах и были положены в основу различных способов определения ПДК и экспрессных методов исследования токсичности различных веществ.

С 1932 по 1953 год Н.В. Лазарев заведовал токсикологической лабораторией Ленинградского Института гигиены труда и профессиональных заболеваний.

В 1931 г. вышла из печати монография «Бензин как промышленный яд». В 1933 г. опубликован первый том двухтомного справочника «Химически вредные вещества в промышленности», который выдержал 6 переизданий. В 1976—1977 гг. вышло 7-е издание «Справочника» в трех томах, а в 1985 г. был издан дополнительный том. Справочник был издан также в ряде зарубежных стран (Чехословакия, Китай).

До войны Н.В. Лазарев написал ряд монографий, обобщающих теорию и практику промышленной токсикологии. Среди них такие труды, как «Общие основы промышленной токсикологии» (1938), «Наркотики» (1940), «Биологическое действие газов под давлением» (1941). В этих работах было высказано предположение о существовании порога хронического действия и о совпадении порогов острого и хронического действия для веществ с раздражающими свойствами. В последующем это положение получило экспериментальное подтверждение. Им была создана концепция о состоянии неспецифической повышенной сопротивляемости

организма к различным, в том числе и к химическим агентам, как одной из фаз реакции организма на вредное действие факторов внешней среды. Н.В. Лазарев предложил классификацию органических ядов, в основу которой положил их физико-химические свойства («Неэлектролиты». Опыт биолого-физико-химической классификации. Л., 1944). Эта книга представляет первую и до сих пор единственную биолого-физико-химическую систематику органических веществ. Практическим выходом из этого фундаментального труда были разработки расчетных способов определения токсичности новых органических соединений на основе математических связей между токсичностью и физико-химическими или иными параметрами веществ. Созданы расчетные методы прогнозирования величины ПДК и ОБУВ.

В 1944 г. была издана книга «Основные принципы лечения острых отравлений».

Н.В. Лазарев является автором ряда глав и редактором книги «Фармакология патологических процессов» (1951). Ответственный редактор и автор глав фундаментального двухтомного труда «Руководство по фармакологии» (1961).

Н.В. Лазарев (1957) выдвинул идею создания новой отрасли гигиены — геогигиену. Проблема, поднятая Н.В. Лазаревым, основывалась на учении В.В. Вернадского о биосфере — области активной жизни на земле, охватывающей нижнюю часть атмосферы, гидросферу и верхнюю часть литосферы.

В.В. Вернадский показал, что совместная деятельность живых организмов, в том числе и человека, проявляется как геологический фактор планетарного масштаба и значения. Н.В. Лазарев заострил вопрос о том, что активная преобразующая деятельность человека, связанная со стихийным развитием цивилизации, часто пагубно сказывается на природе, вызывая отрицательные изменения в окружающей среде. Внесением рационального начала в деятельность человека должна заниматься наука, названная им геогигиеной. Задача геогигиены состоит в изучении изменений гигиенических характеристик биосферы, возникающих под влиянием человеческой деятельности и в поисках способов предупреждения или смягчения тех изменений, которые могут быть для человечества нежелательными. Книга «Введение в геогигиену» вышла в 1966 г.

С 1969 по 1970 г. Н.В. Лазарев заведовал лабораторией экспериментальной онкологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова АМН СССР.

Н.В. Лазарев был организатором и участником многих конференций и симпозиумов по актуальным проблемам токсикологии.

В 1936 году Н.В. Лазарев получил ученую степень доктора медицинских наук, в 1938 году — ученое звание профессора, в 1947 г. — почетное звание заслуженного деятеля науки РСФСР

9.2. Сельскохозяйственная токсикология

Сельскохозяйственная токсикология является разделом профилактической токсикологии, изучающим вредное влияние на организм химических агентов, применяемых в сельском хозяйстве (пестициды, применяемые для борьбы с вредителями сельскохозяйственных культур, минеральные удобрения и прочие химические продукты, применяемые в сельскохозяйственном производстве).

Сельскохозяйственная токсикология как отрасль гигиенической науки зародилась в начале 20-х годов XX столетия. Производство ядохимикатов было налажено в нашей стране в 1924 г. В 1925 г. были организованы авиахимотряды для борьбы с саранчой, наносившей огромный вред сельскому хозяйству, особенно в некоторых регионах Средней Азии. Применялись для этой цели препараты мышьяка. Вскоре после начала их применения стали поступать сведения о случаях отравления этими препаратами. Исследование этого периода обобщил Л.И. Медведь (1960).

В 1932 г. была создана токсикологическая лаборатория в Киевском Институте гигиены труда и профзаболеваний, первым руководителем которой стал профессор Г.Л. Шкавера — ученик видного фармаколога и токсиколога Н.П. Кравкова. Этот год считается датой зарождения сельскохозяйственной токсикологии в нашей стране.

В первый этап развития сельскохозяйственной токсикологии (1932—1941) были проведены экспериментальные токсикологические исследования препаратов мышьяка, меди, фтора, ртутиорганических соединений. Первые результаты этих исследований обобщил Г.Ф. Поллак (1935). В тот же период Л.И. Медведь начинает специальные исследования по токсикологии органических соединений ртути, которые были опубликованы в виде монографии в 1946 г. В то же время токсические свойства ядохимикатов исследовались уже после внедрения их в сельскохозяйственную практику.

Второй период развития сельскохозяйственной токсикологии охватывает послевоенные годы (1946—1964). В этот период наблюдается интенсивный рост токсикологических исследований, повышение их

теоретического и методического уровня, подготовка новых научных кадров. Центром исследований по сельскохозяйственной токсикологии в этом периоде по-прежнему остается Киевский Институт гигиены труда и профзаболеваний. Продолжаются исследования по токсикологии ртутьорганических фунгицидов, ряда хлорорганических и фосфорорганических инсектицидов, а также акарицидов. Наряду с этим были обоснованы гигиенические регламенты содержания ряда пестицидов в воздухе рабочей зоны и в продуктах питания. Новые пестициды стали изучать в основном до внедрения их в сельскохозяйственную практику. В 1955 г. создается Комитет по изучению и регламентации ядохимикатов Министерства здравоохранения СССР, который руководил всеми исследованиями по гигиене и токсикологии пестицидов. В 1957 году под руководством Л.И. Медведя были разработаны «Методические указания по гигиенической и токсикологической оценке новых пестицидов».

Третий период развития исследований по сельскохозяйственной токсикологии начинается с 1964 года, со времени создания в Киеве Всесоюзного Научно-исследовательского Института гигиены и токсикологии пестицидов, полимерных и пластических масс (ВНИИГИНТОКС). Институт стал центром координации всех исследований по гигиене и токсикологии пестицидов, а также по изучению вопросов диагностики, клиники и лечения отравлений ими. Глубокая разработка вопросов механизма действия разных классов пестицидов привела к созданию ряда эффективных антидотов против этих соединений. В этот же период был выявлен ряд неблагоприятных отдаленных последствий действия ряда пестицидов. В эти же годы значительно расширились исследования в области токсиколого-гигиенического регламентирования пестицидов, основанные на результатах исследований по проблеме комбинированного действия пестицидов и сочетанного влияния на организм пестицидов и физических факторов внешней среды.

Известны труды по токсикологии Ю.С. Кагана, И.М. Трахтенберга, Ю.И. Кундиева, Е.И. Спыну и др.

9.2.1. Л.И. Медведь

Значительный вклад в развитие сельскохозяйственного труда и токсикологии пестицидов внес Лев Иванович Медведь (1905–1982). Его организаторская деятельность на посту директора Киевского НИИ гигиены труда и профзаболеваний с 1952 по 1964 гг.,

а затем с 1964 по 1982 гг. директора Всесоюзного НИИ гигиены и токсикологии пестицидов, полимеров и пластических масс способствовала созданию творческих научных коллективов, занимающих ведущие позиции в области сельскохозяйственного труда как у нас в стране, так и за ее пределами. Монографии, руководство по гигиене труда и справочник по пестицидам, вышедшие под редакцией Л.И. Медведя и при непосредственном его авторстве, играют огромную роль в сохранении здоровья сельских тружеников.

За последние годы жизни были проведены комплексные исследования по изучению особенностей условий труда в новой, интенсивно развивающейся отрасли — микробиологической промышленности.

Л.И. Медведь был почетным президентом Международной ассоциации сельской медицины, членом Международной академии по охране окружающей среды.

В 1969 г. Л.И. Медведь был избран действительным членом Академии медицинских наук.

9.3. Военная токсикология

По мере развития химической науки и химической технологии яды становятся грозным оружием, средством массового уничтожения людей боевыми отравляющими веществами.

Первое использование боевых отравляющих веществ на поле боя было произведено 22 апреля 1915 г. в долине реки Ипр Германией против французской армии. Только в один день было отравлено 15 тысяч человек, из которых 5 тысяч погибло. Применялись удушающие газы. В результате химической атаки французские войска на этом участке фронта оказались неспособными к никаким действиям. Прежде всего никто не мог понять, что произошло. Дымовая завеса мешала что-либо видеть, и сотни людей внезапно были погружены в сонливое состояние; очутившись в смертельной опасности, дух войск был сильно подорван. Химическая война с перерывами продолжалась по 1919 год на разных фронтах.

Активно работали отечественные токсикологи и гигиенисты по созданию антидотов и отечественных противогазов (Н.П. Кравков, Г.В. Хлопин, Н.Т. Прокофьев и др.).

Во время Первой мировой войны использовали различные химические отравляющие вещества. Первым среди них был хлор с примесью горчичного и иных слезоточивых газов. Известно было не менее 45 отравляющих веществ: 18 смертоносных (из них 14 легочного и 4 кожного действия) и 27 веществ раздражающего

действия. За время применения в Первой мировой войне отравляющих веществ было отравлено более миллиона человек, в том числе примерно 100 тысяч со смертельным исходом, многие получили неизлечимые заболевания.

Высокая эффективность химического оружия в боевых действиях и быстро найденные средства защиты в виде противогазов, сначала фильтрующих, а затем изолирующих, привели к интенсивному целенаправленному поиску все новых и новых боевых отравляющих веществ, имеющих все более высокую токсичность.

В Итало-эфиопской войне (1935–1936 гг.) вновь были применены боевые отравляющие вещества. Слабо и плохо вооруженная эфиопская армия понесла большие потери от применения химического оружия.

К концу Второй мировой войны Германия имела в своем распоряжении более 12 тыс. т табуна и более 400 т зарина, кроме запасов «классических» боевых отравляющих веществ, таких как фосген, иприт и др.

От применения химического оружия во Вьетнаме в 1961–1971 гг. пострадало более 2 млн человек. Многие тысячи из них погибли. Пострадали не только жители Вьетнама, жертвами химического оружия стали 60 тыс. американцев и несколько десятков тысяч солдат других стран, принимавших участие в войне.

Основным представителем химического оружия, которое применялось во Вьетнаме, был диоксин, один из самых коварных ядов, известных человечеству. Диоксин является наиболее сильным синтетическим ядом, отличается высокой стабильностью, долго сохраняется в окружающей среде, эффективно переносится по цепям питания и таким образом воздействует на живые организмы.

В 1969 г. ООН приняла резолюцию № 2603 о запрещении химической войны.

9.3.1. Н.П. Кравков

Николай Павлович Кравков (1865–1924), основатель русской токсикологической школы, разрабатывал фармакологию как экспериментальную дисциплину в непосредственной связи с общей патологией и с клиникой. Он сыграл выдающуюся роль в развитии экспериментального направления в отечественной фармакологии и токсикологии.

Докторская диссертация Н.П. Кравкова была признана классической. Защита состоялась в 1894 г. Своей диссертацией он доказал, что моделирование патологических процессов на живот-

ных является эффективным и достаточно универсальным методом изучения заболеваний и различных патологических состояний в контролируемых условиях эксперимента.

Во время своих заграничных командировок Н.П. Кравков тщательно изучал все достижения представителей сопредельных с фармакологией дисциплин несколько раз работал в лаборатории крупного фармаколога и токсиколога О.Шмидеберга.

В 1904–1905 гг. вышел учебник «Основы фармакологии» для студентов и врачей в двух томах, где нашли отражения новейшие достижения фармакологии. При жизни Н.П. Кравкова вышло 8 изданий пособия и после смерти — 6 изданий.

Н.П. Кравков занимался вопросами профилактической и военной токсикологии. В 1916 г. вышла из печати статья «О действии кавказских бензинов на животный организм». Он изучал влияние различных фармакологических средств на отравленное алкоголем сердце.

За 25 лет заведования кафедрой фармакологии Военно-медицинской Академии он создал школу фармакологов и токсикологов. Под его руководством было написано и защищено 56 докторских диссертаций.

Многие ученики Н.П. Кравкова возглавили кафедры и научно-исследовательские учреждения (С.В. Аничков, В.В. Закусов, М.И. Граменицкий, А.И. Кузнецов, М.П. Николаев, Б.С. Сентюрин, Г.А. Шкавера и др.).

9.4. Экологическая токсикология

Последние десятилетия двадцатого века ознаменовались чрезвычайно высоким ростом производственной деятельности человека, что повлекло за собой увеличение уровня так называемого антропогенного загрязнения окружающей среды. На передний план выходит проблема охраны природы, сохранения здоровья населения земли.

Опасность контакта с вредными веществами промышленности раньше в основном относилась к контингентам людей, непосредственно занятых на производстве. Все больше сомнений вызывает здоровье населения в связи с изменением окружающей среды не только на производстве или вблизи промышленных комплексов, но и на достаточном удалении от них. Возросшие масштабы загрязнения окружающей среды стали приобретать не локальный, а региональный и глобальный характер.

Специалисты, занятые проблемами экологической токсикологии, работают в тесном взаимодействии с химиками и геохимиками.

Общая токсикология и промышленная (гигиеническая) токсикология и любой другой раздел токсикологии немыслимы без участия химика, определяющего свойства токсического агента, его структуру и другие характеристики.

К настоящему времени человечество ввело в биосферу более 10 миллионов ксенобиотиков (чужеродных для нее антропогенных веществ).

При оценке вклада отдельных веществ в загрязнение окружающей среды в 1971 г. первое место в списке загрязнителей заняли тяжелые металлы, на втором и третьем месте — твердые отходы и химические удобрения.

Большое количество синтезированных новых лекарств, иногда рекламированных за рубежом без должной проверки, привело к несчастным случаям: всем памятна трагедия, вызванная приемом снотворного препарата талидомида беременными женщинами, в результате чего рождались неполноценные дети. Этот факт привлек внимание токсикологов и заставил их изучать такие свойства ядов, о которых раньше не приходилось думать. Известны массовые отравления людей в разных регионах земного шара: авария в Севезо, в Бхопале; развитие экологических заболеваний, болезни Юшо, Минамата и др.

К крупным авариям относят аварии с числом жертв более 100 человек, раненых — более 400, эвакуированных — более 35 тыс. или 70 000 человек, оставшихся без питьевой воды.

В настоящее время охрана окружающей среды не соответствует потребностям людей. Необходимо совершенствовать способы оценки риска, экологический эксперимент не всегда соответствует условиям «реальной» жизни. Надо создать адекватные условия, определяющие опасность для человека и для природы. Необходима информация как о состоянии здоровья населения, так и о состоянии окружающей среды.

9.5. Клиническая токсикология

Клиническая токсикология своими корнями уходит в глубокую древность. Но за последние десятилетия своего развития клиническая токсикология превратилась из скромного раздела судебной медицины в самостоятельную научную и практическую дисциплину клинического профиля, которая призвана эффективно бороться с «химическими болезнями» человека.

Весьма значителен вклад токсикологов в разработку вопросов патогенетической и этиологической терапии интоксикаций.

Большое влияние на развитие клинической токсикологии оказали исследования ведущих отечественных фармакологов, токсикологов и клиницистов (А. А. Лихачев, В. М. Карасик, Н.В. Лазарев, С.Н. Голиков, М.Я. Михельсон, А.И. Черкес, Н.И. Луганский, Е.А. Лужников и др.).

Особую актуальность проблема острых и хронических отравлений приобрела во вторую половину XX века вследствие накопления в окружающей человека естественной среде огромного количества химических препаратов. Неуклонно растет количество отравлений в промышленности, медицине, в быту — чаще среди жителей крупных городов.

В некоторых странах острые отравления стали называть «эпидемией века». В большинстве стран мира отмечается увеличение бытовых (случайных и суицидальных) отравлений. Напряженность современных условий жизни вызывает у группы людей необходимость в постоянном приеме успокаивающих средств, плохо контролируется продажа многих лекарств с безудержной рекламой. Особое место в проблеме острых отравлений отводится алкоголизму и отравлениям суррогатами, токсикоманиям. Отравления детей нередко связаны с неправильным хранением медикаментов и бытовой химии в доступных для детей местах.

В конце 50-х годов выявилось некоторое несоответствие между ростом числа острых отравлений и организационными формами оказания специализированной помощи при острых интоксикациях. Стало ясно, что терапевтические отделения больниц, куда обычно поступали больные с острыми интоксикациями, мало приспособлены для оказания им специализированной медицинской помощи. Они не располагали кадрами клиницистов-токсикологов, не имели специальной диагностической аппаратуры, не владели современными подходами для лечения острых интоксикаций с использованием соответствующих терапевтических и хирургических методов.

Первый центр по борьбе с отравлениями был создан в 1950 г. при Академии педиатрии США. В 60-е годы во многих странах Европы и США были созданы токсикологические центры: информационные, химико-диагностические, лечебные и научно-исследовательские. Наиболее четкая организация службы была создана во Франции.

В нашей стране в 1961 году была организована специализированная токсикологическая бригада при московской станции скорой помощи, а в октябре 1963 г. создано токсикологическое отделение при НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. В 1970 г. это отделение было реорганизовано в Республиканский центр по лечению острых отравлений.

Глава 2

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЭКСПЕРИМЕНТ

1. Лабораторные животные

В токсикологических исследованиях основными лабораторными животными являются мыши, крысы, лягушки, хомяки, морские свинки, кролики, реже кошки и собаки.

Все мелкие лабораторные животные, к которым относятся белые мыши и крысы, морские свинки, кролики, несмотря на свое многообразие, образуют особую группу, объединенную самим названием, — грызуны, которое указывает на однотипность у этих животных зубного аппарата.

Одним из основных условий рационального спланированного опыта является правильный выбор подопытных животных. Выбор вида животных для эксперимента определяется рядом таких особенностей, как размеры животного. Легкость выполнения на нем тех или иных операций и дальнейших наблюдений, простота содержания и ухода, скорость размножения и т.д.

Известно, что животные разных видов неодинаково восприимчивы к любым воздействиям, в таких случаях используют в опытах животных разных видов.

1.1. Мыши

Для определения токсичности химических веществ, при изучении патогенеза различных заболеваний, в том числе в экспериментальной токсикологии, широко используются белые мыши.

Наряду с беспородными животными в экспериментальную практику вошли линейные животные. В результате близкородственного разведения или инбрединга любую популяцию можно расчленить на ряд чистых линий. В пределах чистой линии все особи однородны и обладают узким спектром физиологической изменчивости. Ограниченная совокупность таких животных называется чистой линией, а сами животные — линейными или инбредными.

Вновь возникающие наследственные изменения со временем могут накапливаться и изменять основные особенности линий, что подтверждается существованием сублиний, отделившихся от основной линии много лет назад и приобретавших ряд новых наследственных свойств, по которым они отличаются от давших им начало линий.

Названия большинства линий и сублиний имеют чисто условное значение. В обозначении основных элементов линий мышей, например, А, СЗН, С57Вl, С57Вr и т. д., не следует искать какого-либо общего правила.

При проведении экспериментов на линейных животных важно знать их биологические особенности. В токсикологических исследованиях, особенно длительных, необходимо прежде всего сравнить реакцию мышей, резистентных и восприимчивых к опухолям легких. Легочная ткань мышей А, СС57W и BALB/c представляет собой прекрасную модель для опытов по испытанию разнообразных канцерогенных и токсических веществ.

В исследованиях по влиянию пищевых добавок на возможность канцерогенного действия полезно использовать мышей СЗН, генетически восприимчивых к опухолям печени.

У бестимусных (бесшерстных) мышей содержится всего 3% лимфоцитов, в то время как у обычных мышей число лимфоцитов составляет 85%. У бесшерстных мышей возникают спонтанные опухоли толстой кишки.

Продолжительность жизни мышей различных линий неодинакова, эти данные приведены в табл. 2.1. У линейных мышей существуют различия не только в продолжительности жизни, но и по другим показателям (табл. 2.2).

Таблица 2.1

**Продолжительность жизни мышей различных линий
(И.П. Западнюк и соавт., 1983)**

Линия	Средняя продолжительность жизни, дни		Линия	Средняя продолжительность жизни, дни	
	Самки ($M \pm m$)	Самцы ($M \pm m$)		Самки ($M \pm m$)	Самцы ($M \pm m$)
А	558 $\pm$ 19,7	512 $\pm$ 21,1	ДБА/1	686 $\pm$ 33,3	487 $\pm$ 35,9
AKR	312 $\pm$ 9,7	350 $\pm$ 10,8	ДБА/2	719 $\pm$ 35,4	629 $\pm$ 42,1
A2g	644 $\pm$ 19,4	640 $\pm$ 21,8	NZB	441 $\pm$ 12,1	459 $\pm$ 13,3
BALB/c	561 $\pm$ 30,3	503 $\pm$ 26,3	NZW	733 $\pm$ 42,8	802 $\pm$ 34,0
CBA	825 $\pm$ 32,5	486 $\pm$ 39,0	129/Rj	665 $\pm$ 23,2	699 $\pm$ 29,8
CE	703 $\pm$ 37,3	498 $\pm$ 39,0	LACA	664 $\pm$ 29,9	660 $\pm$ 38,5
СЗН	676 $\pm$ 9,8	590 $\pm$ 18,6	LACg	617 $\pm$ 26,2	536 $\pm$ 38,9
С57Вl	580 $\pm$ 35,8	645 $\pm$ 34,2	WA	749 $\pm$ 40,1	645 $\pm$ 29,9
С57Вr/cd	660 $\pm$ 22,7	577 $\pm$ 29,8	P	782 $\pm$ 51,9	729 $\pm$ 42,9
С57L	604 $\pm$ 27,6	473 $\pm$ 30,9	—	—	—

Биологическая характеристика основных линий мышей

№ Линия п/п	Масть	Частота спонтанных опухолей											
		Раки молочных желез	Опухоли легких	Нефриты	Лимфатические лейкемии	Гепатомы	Опухоли яичников	Опухоли надпочечников	ретикуло- клеточные опухоли	опухоли средне- стения	Опухоли кожи	Ангиомы	Опухоли слюнных желез
1. A/He	белая	95	95	100									
2. AKR	белая				80-90								
3. BALB/c	белая	5-10	до 30			1	+	+	5				
4. CBA	серая	до 22				+							
5. CC57W	белая	0,3	24,5		0,7	0,1	0,1			0,3	0,6	0,6	0,1
6. C3HA	темно-серая	30-10											
7. C3H/He	серая	95	5-10			20							
8. C57Bl	черная	до 1 %	0,4		1,3	0,4	1,3		24,3			1,7	
9. CC57Br	коричневая		4,9		0,4						0,7	0,1	
10. DBA	светло-коричневая	80	< 1										

Продолжение таблицы 2.2

№ Линия п/п	Масть	Характерные особенности
1. A/He	белая	Высокая частота опухолей молочных желез у рожавших самок и низкая у девственных. Высокая частота опухолей легких у мышей обоих полов. Несколько пониженное количество эритроцитов. Линия высокоракковая. У молодых животных встречается расщепление нёба.
2. AKR	белая	Высоколейкемическая у мышей обоих полов. Мыши характеризуются ранней спонтанной малигнизацией: 70-80% животных к 300-му дню погибают от лейкемии, преимущественно лимфоидной
3. BALB/c	белая	Фактора молока не содержат: частота опухолей молочных желез низкая. Мыши восприимчивы к хронической пневмонии Линия низкоракковая. Лейкозы 68%. Высокочувствительны к рентгеновскому и γ-облучению. Опухоли легких во второй половине жизни
4. CBA	серая	Низкоракковая линия. Мыши живут долго. Для успешного их размножения необходимо дополнительная диета. У 18% мышей отсутствуют нижние третьи моляры. Описаны случаи непостоянства скелетных элементов. Умеренно резистентны к ракам кожи.
5. CC57W	белая	Не содержат фактор молока. Весьма резистентны к спонтанным опухолям почти всех локализаций. Низкоракковая линия
6. C3HA	темно-серая	В последние годы частота опухолей молочных желез упала до 9,5%. Высокоракковая линия. Частота порожений раком 95-100%. Мыши чувствительны к вирусам
7. C3H/He	серая	Гепатомы возникают в большом количестве под влиянием четыреххлористого углерода. Пониженное количество эритроцитов. Низкоракковая линия.
8. C57Bl	черная	Низкая частота опухолей молочных желез и легких. Часты лейкемии. Не содержат фактора молока. Резистентны к химическим канцерогенам. У мышей нерезко выражено облысение. Аномалии и дефекты глаз у 10% мышей. Большая изменчивость скелетных элементов.
9. CC57Br	коричневая	Не содержат фактор молока. Мыши практически резистентны к спонтанным опухолям всех локализаций. Нередки случаи возникновения лейкемий. Низкоракковая линия
10. DBA	светло-коричневая	Содержит фактор молока. Не восприимчивы к прививаемым опухолям. Линия высокоракковая и высоколейкозная. Лейкозом поражаются самки (чаще) и самцы в 35-40%

Результаты любого опыта, выполненного на животных определенной линии, и вытекающие из них выводы имеют силу лишь по отношению к животным данного вида как единой биологической системе.

Половая зрелость у мышей наступает в возрасте 30–35 дней. Продолжительность беременности 20–26 дней (в среднем 22 дня). Один помет состоит из 5–9 детенышей. За год у мышей бывает четыре-девять пометов. Масса взрослых мышей колеблется от 18 до 35 г.

1.2. Крысы

Для экспериментальных исследований в лабораториях используют белых крыс. Они устойчивы к инфекционным заболеваниям и дают большой приплод. Крысы широко используются при установлении токсичности химических веществ и для изучения вопросов питания. Используют белых крыс также для воспроизведения на них экспериментальных опухолей и инфекционных заболеваний. Крысы в отличие от других грызунов лишены желчного пузыря. Кроме того, у них имеются существенные особенности в образовании желчи, обмена билирубина, процессов регенерации ткани печени.

В питомниках разводится инбредная линия «Август» (известная под названием «капюшонная» из-за своеобразной окраски — черная голова и полоска на спине, а бока белые), линия крыс «Вистар».

Крысы линии «Вистар» довольно быстро адаптируются к стрессовым ситуациям, в то время как у крыс линии «Август» поведение характеризуется выраженной пассивно оборонительной реакцией: они стремятся к изоляции, у них проявляется повышенная чувствительность к внешним раздражителям, выражена агрессивность.

Случного периода самки достигают в 3–4-месячном возрасте, а самцы несколько позднее. Продолжительность беременности — 20–26 дней. Самка в одном помете приносит пять-девять детенышей, а за год бывает пять-девять пометов.

Продолжительность жизни крысы 2,5–3 года.

1.3. Золотистый, или сирийский, хомячок

Хомячки имеют желто-коричневую окраску. Половая зрелость самцов наступает в среднем в возрасте 35 дней, и их половая активность сохраняется в течение полутора лет. Способность самок к воспроизведению сохраняется в течение года.

Длительность беременности 16—18 дней, иногда 20—22 дня. Помет при первых родах составляет 4—5, а при последующих 8—10 детенышей. Продолжительность лактационного периода 21—25 дней.

У хомяков встречаются и передаются по наследству сахарный диабет, мышечная дистрофия, которые имеют много общего с этими заболеваниями у человека.

1.4. Морская свинка

Морская свинка очень чувствительная к низкой температуре, так как шерстяной покров у нее состоит из остевого волоса, а согревающий волос — подпушек — отсутствует. На ступне волосяного покрова нет совсем, поэтому необходимо следить, чтобы в клетке было сухо. Морских свинок можно подразделить на три группы.

1. Короткошерстные свинки — различаются по окраске шерсти.
2. Длинношерстные, ангорские, или перувианские, свинки.
3. Жесткошерстные свинки.

Свинки (групп 2 и 3) для опытов в лаборатории мало пригодны. Морские свинки являются классическим объектом для изучения аллергических реакций. Морские свинки в обычной обстановке спокойные, но при воздействии различных внешних раздражителей — весьма пугливые и легко возбудимые животные.

Половое созревание у морских свинок наступает в возрасте 2—3 месяцев. Половой цикл регулярно повторяется через 15—17 дней. Беременность у морских свинок длится 60—68 дней и зависит от величины помета: при малом помете (1—2) она может длиться до 72 дней. Рождается 2—3, редко 6 детенышей. Длительность лактационного периода в среднем составляет 21 день.

1.5. Кролик

В лабораторной практике применяются в качестве подопытных половозрелые кролики, которые в большинстве случаев нечистопородные. Широко используют кроликов для проведения физиологических, фармакологических и биологических наблюдений. В связи с особенностями овуляции крольчихи являются классическим объектом для изучения функции яичников. Эмбриогенез кроликов весьма близок к эмбриогенезу человека. Кроме этого их используют для создания моделей разных заболеваний, экспериментальных опухолей.

Длительность беременности у крольчих от 27 до 35 дней. Рождается от 5 до 15 или даже 19 крольчат.

2. Биотестирование

2.1. Тест-объекты и тест-системы — промежуточное звено между расчетными методами и опытами на мелких лабораторных животных

Характер биологического действия новых веществ предварительно изучается на лабораторных животных, и результаты этих исследований служат основой для прогнозирования возможных токсических эффектов для человека. В экспериментах на животных устанавливаются параметры токсичности и механизм действия химического агента при разных уровнях доз, путях и сроках введения веществ в организм разных видов животных.

В последние годы рассматриваются вопросы по уменьшению, уточнению и замене исследований токсичности на животных методами *in vitro*. Особое внимание уделяется уменьшению числа животных в опытах по оценке токсичности ядов и замене теста по оценке раздражающего действия на слизистую глаз методами *in vitro*. Считают, что в токсикологических исследованиях можно существенно ограничить число экспериментов на животных, что совпадает с целями движения в защиту животных. Вместе с тем исследования на животных остаются необходимым звеном при установлении токсичности, т.к. только *in vivo* можно выявить весь объем прямых и опосредованных эффектов, нарушающих физиологические механизмы, что позволяет экстраполировать получаемые данные на человека и другие виды животных.

Методы исследования *in vitro* непрерывно совершенствуются и занимают в настоящее время достойное место в токсиколого-гигиенических исследованиях.

В литературе можно встретить выражение «альтернативные методы исследования токсичности». Под этим термином пытаются объединить все методы токсикологических исследований, основанные на использовании простых биологических систем.

Методы *in vitro* позволяют сократить как число экспериментальных животных, так и сроки исследования (до нескольких часов).

Методы *in vitro* в токсикологии используются для изучения механизма действия ядов, метаболизма, сравнительной токсичности сходных по структуре химических веществ, специфичности, для прогноза параметров токсикометрии, при изучении возможных отдаленных последствий яда, а также при оценке воздействия на окружающую среду химических веществ.

В таблице 2.3 представлены преимущества тестов *in vitro* перед тестами, используемых в классических токсикологических исследованиях.

Таблица 2.3.

Преимущества опытов *in vitro* перед тестами использующих животных

<i>in vivo</i> *	<i>in vitro</i>
Большое количество животных	Не более одного животного на эксперимент, процедура без боли
Сложная система	Упрощенная система
Режим чрезмерного дозирования; иногда задержанное выражение токсичности	Быстрое воздействие одной дозы
Различие между животными требуют статистической оценки	Единообразная система, где животные служат собственным контролем; упрощенная статистика Система позволяет производить простые биохимические манипуляции

Схема использования опытов *in vitro* в токсиколого-гигиенических исследованиях приведена на рис. 2.1.

В качестве моделей применяются тест-системы, среди которых наиболее часто используются культуры клеток (КК) и культуры тканей (КТ), изолированные перфузируемые или гомогенизированные органы и ткани, относительно простые одно- и многоклеточные организмы и т.д.

Полученная в опытах *in vitro* информация может достаточно полно охарактеризовать степень опасности воздействия химического агента, его метаболизм, специфическое действие, кинетику, мутационную активность, канцерогенность, тератогенность и др.

2.2. Биологические тест-системы и тест-объекты *in vitro*

Из большого числа испытуемых для этих целей биологических систем можно выделить три группы тест-объектов:

1. Культура тканей и культура клеток.
2. Простые одно- и многоклеточные организмы (микробы, инфузории, дафнии, аквариумные рыбы, сперматозоиды и др.).
3. Изолированные перфузируемые органы, гомогенаты органов и тканей, биоматериалы (кровь, моча, слюна, волосы и др.) животных и человека.

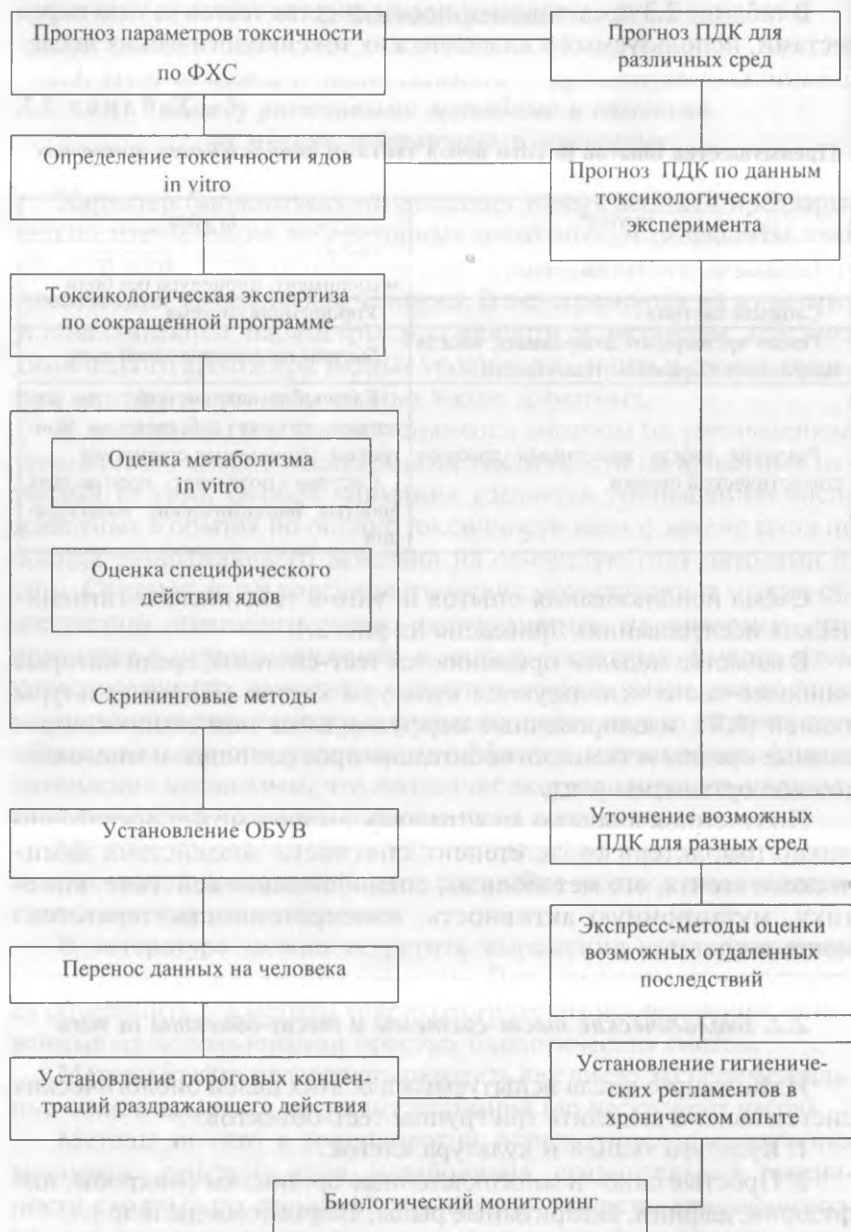


Рис. 2.1. Схема методов в токсиколого-гигиенических исследованиях in vitro

2.2.1. Клеточные культуры как биологическая модель в токсикологических исследованиях

Клеточные и тканевые культуры используются как экспрессные методы с высокой пропускной способностью. В культуре клеток сохраняются способность к возникновению интегрированной клеточной реакции на захват, метаболизм химического вещества, мутагенез и нарушения фенотипа при воздействии химического агента.

Метод дает возможность экспериментировать непосредственно на клетках теплокровных животных и человека, позволяет определять важные токсикологические показатели непосредственно на клеточном уровне, в относительно короткие сроки (через 24–72 ч.). В токсикологии, гигиене, фармакологии и т.д. используются различные типы КК и КТ, пригодные для определения токсичности химических веществ. В ходе работы определяются оптимальный состав питательных сред и необходимые условия для роста культур, а также конкретизируются методы контроля за ростом и развитием КТ и КК.

Полученные данные анализируются и обобщаются с помощью таблиц, графиков, формул, на основе которых можно делать заключение о степени токсичности исследуемых химических веществ, как правило, количественными критериями эффекта является характеристика роста клеток или связанных с ними процессов.

На практике используют как монослойную, так и суспензировавшую культуру.

Для приготовления монослойной культуры применяют свежeweделенные клетки организма (печень, сердце, легкие, почки, эпидермис, мышцы и т.д.). Однослойные культуры делятся на две группы: первичные и перевиваемые. Срок жизни первичных культур ограничен, поэтому из них получают перевиваемую линию клеток, поддерживающихся в виде однослойных культур и широко применяемых в токсикологических исследованиях.

Методы культивирования клеток представлены в работах Панаева Г.П., Моргуновой Я.И., Волобаевой А.А. и др.

В суспензированных культурах клетки находятся во взвешенном состоянии в жидкой среде. Различают перемешиваемые и стационарные суспензированные культуры. Последние используются для исследования в динамике взаимодействия клеток с вводимыми вредными факторами в процессе их жизнедеятельности.

При воздействии химических или физических факторов гибели клеток предшествуют ранние специфические и неспецифические изменения в состоянии биохимических систем: растворение

клеточной мембраны, денатурация клеточных белков, химическая деградация структурных компонентов клетки и т.д., что и учитывается при токсикологических исследованиях.

Для оценки токсичности на культурах клеток можно выделить несколько групп:

1. Количественный учет

— подсчет количества клеток (мертвых и жизнеспособных) с графической обработкой полученных данных;

— учет количества образовавшихся колоний клеток;

— плотность клеток на единицу площади.

2. Оценка морфологических изменений на основе визуальной оценки морфологических признаков воздействия, например, по степени поглощения красителей

— регистрация нарушения морфологии клеток.

3. Изучение токсического действия яда с использованием всевозможных биохимических, физиологических, гистохимических и др. методов исследования

— изучение специфического действия химических веществ;

— изучение метаболизма яда.

4. С учетом специфического действия, например:

а) при изучении мутагенного, канцерогенного действия ядов учитывается:

— патология митоза, выражающаяся в повреждении хромосом;

— патология хромосом, обусловленная повреждением митотического аппарата

в) при изучении воздействий пыли оценку токсического действия на КК проводят по следующим критериям:

— по степени нарушения целостности клеток монослоя;

— учету количества живых и погибших клеток;

— фагоцитарной активности клеток;

— морфологическим изменениям клеток;

— митотической активности;

с) оценка раздражающего действия химических веществ проводится на КК эпителия кожи человека и животных, влагалища и матки крыс, роговицы глаз (тест Draize), эндотелиальных клетках пупочного канатика. С 1986 г. в центре изучения методов альтернативных исследований на животных ведутся работы по обоснованию метода *in vitro*, альтернативного тесту Draize на глазах кролика. Основные требования к новым тестам *in vitro*: научная обоснованность, воспроизводимость, экономическая доступность, способность дополнять, но не дублировать информацию, получаемую др. методами.

Схема исследования *in vitro* разработана для любого специфического действия — гонадотоксического, нейротоксического, нефрогенного, кардиотоксического и др.

Для выявления биологического действия ядов на КК описаны разнообразные методические приемы с использованием всевозможных биохимических методов исследования.

Для оценки гепатотоксичности химических веществ используют первичные культуры гепатоцитов; первичные культуры сосудистых клеток могут быть моделью для изучения сосудистой цитотоксичности; для нейротоксических исследований предусматривают использование первичных культур различных отделов мозга, а в качестве метки зачастую применяется 3Н-валин и др. аминокислоты или определение содержания Ca^{2+} в тканевой культуре и т.д., по изучению цитотоксичности других аспектов биологического действия химических веществ используют различные культуры клеток и тканей: кардиомиоциты, молочные фибробласты, скелет, различные элементы крови человека или животных.

Полимерные пленочные образцы используются как мембранные элементы оксигенаторов и емкостей для хранения крови и ее компонентов, на них помещают эксплантаты подкожной клетчатки подопытных животных или фибробластические клетки соединительной ткани, вносят питательную среду и по интенсивности роста клеточных элементов или их деградации (в течение 14 дней) судят о цитотоксичности токсикантов.

Культура клеток и тканей как био-тесты используются при воздействии чаще всего низких концентраций химического вещества с использованием современных методов исследования: хемилюминесценция, фазоконтрастная микрокиноматография, электронная микроскопия, гистохимические и биохимические методы определения активности ферментов, изменение освобождающихся лизосомальных ферментов в культивируемую среду и т.д.

Выделяющиеся летучие вещества из различных промышленных материалов, летучие фракции различных производств (лакокрасочных, резиновых производств, в судостроении и т.д.) отбираются в поглотители, заполненные соответствующими растворителями. Пробы разливают в ампулы, стерилизуют и используют в эксперименте с КК или КТ. По степени деградации клеток (или другому показателю) судят о загрязненности воздушной среды.

Анализ имеющейся литературы свидетельствует, что методы КК и КТ являются высокоэффективными для скрининга веществ на потенциальную онкогенность. В схему исследования включают тесты на систему репарации и на клеточную трансформацию, методы по оценке состояния хромосомного аппарата и хроматидный обмен.

Для изучения эмбриотоксичности и тератогенных свойств ксенобиотиков используют фибробласты эмбрионов человека и животных. Для химических веществ, известных или потенциально мутагенных, но не проявляющих мутагенной активности *in vitro*, предложено использовать сыворотку крови млекопитающих, содержащих исходное соединение или его метаболит, на культуре клеток человеческих и других млекопитающих лимфоцитов. Таким путем обнаружена мутагенная активность, например, у циклофосамида. Необходимо подчеркнуть, что согласно данным Salamone M.F. et al (1981) прямо действующие мутагены, активируемые в процессе метаболизма, дают вместе аддитивные реакции; активируемые мутагены дают меньшую реакцию, чем аддитивные реакции *in vitro* и *in vivo*.

Таким образом, согласно литературным данным в токсикологических исследованиях тест-объектами, т. е. мишеневыми клетками, могут служить культивируемыми *in vitro* ткани, которые в целостном организме подвергаются непосредственному действию токсиканта (трахеобронхиальные и альвеолярные эпителиальные клетки, альвеолярные макрофаги, эпителиальные клетки кишечника), а также клетки и ткани, которые в организме испытывают не прямое влияние химических веществ или их метаболитов. Для изучения цитотоксичности различных веществ, включая газы, окиси, соли металлов, ароматические углеводороды, особенно пригодны клетки первичных культур паренхимы печени и альвеолярные макрофаги.

На культурах тканей изучают токсичность как водорастворимых, так и пылевидных веществ (металлы, асбест и т.д.). Существует несколько аспектов использования методов КК для изучения биологического действия ксенобиотиков. В частности, метод широко применяется для сравнительной токсичности различных химических агентов:

- а) фармакологическая активность лекарственных препаратов;
- б) токсичность ряда химических агентов;
- в) токсичность близких по строению веществ.

Из приведенных примеров использования КК и КТ для изучения биологического действия ксенобиотиков очевидно, что метод может быть использован в различных аспектах в промышленной токсикологии, экологической токсикологии, фармакологии, при изучении отдаленных последствий различных вредных веществ и т. д. Методы *in vitro* позволяют решить некоторые вопросы, принципиально неразрешимые или трудно разрешимые на целостном

организме: молекулярный механизм токсического действия агента, специфичность воздействия, сравнение токсичности и т.д., а также для быстрой первичной оценки токсичности новых химических веществ.

2.3. Использование изолированных органов и тканей в качестве модели

Гомогенаты органов и тканей, перфузируемые органы широко используются для оценки вредного воздействия химических веществ. Состав перфузата и скорость его оттока в каждом конкретном случае зависит от проводимых исследований. Изолированные органы (сердце, печень, легкие, почки и т.д.) при инкубации *in vitro* продолжают некоторое время функционировать как автоколебательная система с определенными параметрами, поэтому воздействие на них какого-либо из факторов (химического или физического) вызывает определенные изменения функционального ритма, регистрируемые с помощью физиологических, биохимических и других методов исследования.

Митохондрии обладают полным набором молекулярных и надмолекулярных структур, которые обеспечивают реализацию токсического эффекта и могут быть использованы для изучения любого механизма биологического действия яда.

На моделях изолированных органов, гомогенатах и т.д. изучают метаболизм, биосинтез макромолекул, биотрансформацию ксенобиотиков, кинетику и активность ферментов, состояние мембранных и транспортных систем, ПОЛ, СРО и т.д. Токсикологические исследования с применением различных концентраций исследуемого вещества позволяют оценить весь спектр проявлений биологического действия веществ, чего трудно добиться при исследованиях *in vivo*.

О вредном воздействии химических веществ можно судить, например, по ингибированию дыхания митохондрий, высвобождению Ca^{2+} , снижению содержания АТФ, цит. Р-450, активации или ингибированию ферментных реакций и т.д., а также о повреждении структуры и функции тест-системы.

Вышеназванные методы экономичны (длительность — сутки), ограничивают число экспериментальных животных, упрощают постановку опыта, что позволяет включать их при проведении мониторинга загрязнения воздушной среды в зонах риска и в производственных условиях.

2.4. Одно- и многоклеточные организмы при биотестировании ксенобиотиков

Для ускоренной оценки биологического действия ксенобиотиков в лабораторных условиях в последние годы широко используются биообъекты: микроорганизмы, бактерии, инфузории, дафнии, сперматозоиды и т.д. Эти методы просты, экономичны, надежны. Многие исследователи используют вышеназванные биообъекты в качестве модели разнообразных биологических процессов, происходящих в теплокровном организме. В частности, инфузории *Tetrahymena pyriformis* как клетке-организму присущи и клеточные реакции (например, фагоцитоз). Имеет она и все известные химические медиаторы аллергенных реакций (гистамин, триптамин и т. д.). Микроорганизмы, бактерии, дрожжи и др. могут жить и размножаться, используя в качестве источника питания органический субстрат и минеральные соли. Бактерии способны жить в аэробных условиях при температуре от 0 до +8 °С. Деление биологических объектов происходит на полноценной среде каждые 30–40 минут.

Оценка воздействия ксенобиотиков на биообъекты в зависимости от поставленной задачи проводится по следующим показателям:

1. По продолжительности жизни или по изменению соотношений живых и погибших клеток. Так Карашуров Е.С. и соавт. (1988) определяли степень интоксикации по продолжительности жизни парameций. Если гибель парameций происходила в течение 5–10 минут после воздействия вредного агента, интоксикация характеризовалась как тяжелая; от 11 до 15 минут — как средней тяжести; от 16 до 20 минут — как легкой.

2. По изменению морфологической структуры: деградации и конформации макромолекул, задержке роста клеток, повреждению клеточных и субклеточных мембран.

3. По поведенческим реакциям: способности к хемотаксису, прямолинейному движению, средней скорости передвижения и т.д.

При оценке передвижения биообъектов выделяют 5 фаз токсикологического процесса:

- 1) фаза возбуждения и увеличения двигательной активности;
- 2) нарушение координации;
- 3) понижение активности, вызванное параличом или другими причинами;
- 4) полная потеря активности;
- 5) гибель.

Учитывают также время подвижности (например, сперматозоидов, инфузорий) по величине затухания временной корреляционной функции интенсивности рассеянного света. Ряд авторов в своих исследованиях определяли скорость плавания инфузорий в зависимости от хемотаксической реакции.

При применении биообъектов для оценки токсичности химических веществ используется небольшой круг биохимических показателей по сравнению с исследованиями на КК. Наиболее часто встречаются работы, в которых о вредном влиянии химических веществ судят по изменению активности в бактериях каталазы, β -галактозидазы, различных дегидрогеназ, используется метод регистрации газообмена бактерий под влиянием токсикантов и т.д.

При исследовании на биообъектах применяют световую микроскопию, люминесцентный, биолюминесцентный, хемолюминесцентный методы, биохимические реакции и т.д., регистрируемые происходящие в клетках процессы. Одним из аспектов использования бактериальных тестов является выявление мутагенных свойств химических веществ. В качестве индикаторных организмов используются бактерии (*Salmonella typhimurium* и *E. coli*). Тест Эймса используется при оценке канцерогенности и мутагенности химических веществ.

При испытании 116 веществ Худoley В.В. и соавт. (1984) все вещества разделили на три класса: 51 вещество, обладающее канцерогенностью; 27 веществ — не обладающие канцерогенными свойствами; 38 веществ — по которым данных о канцерогенности недостаточно. Суммируя полученные данные, авторы пришли к выводу, что чувствительность теста составляет 88%, специфичность — 81%, а индекс предсказуемости — 90%, что согласуется с мнением других исследователей. Однако при изучении мутагенности солей тяжелых металлов (Cd, Hg, Te, Pl, Cr) Дуган А.Н. и соавт. (1984) не выявили четкой корреляции между данными, полученными в опытах *in vitro* и на млекопитающих (крысах). По мнению авторов, металлы индуцируют преимущественно генные мутации, не вызывая хромосомных нарушений.

Имеются данные об использовании микробов и бактерий для изучения цитотоксического действия различных вредных веществ. Например, по степени помутнения культуры *E. coli* в течение 24 часов была определена токсичность 20 соединений (соли металлов) и отмечена положительная корреляция с данными, полученными на клетках китайского хомячка (У79).

В другом случае было изучено влияние металлов (Hg, Zn, Cd, Cu) на процессы жизнедеятельности *E. coli*, оцениваемые по активности

тотальной дегидрогеназы, β -галактозидазы. На основании анализа полученных данных было сделано заключение о влиянии металлов на синтез пептидогликанов и ферментов клеточных мембран.

Предварительная обработка бактерий *Salmonella typhimurium* H_2O_2 повышала их устойчивость к токсическому и мутагенному действию. При этом мутагенность и токсичность H_2O_2 находились в обратной зависимости от активности каталазы в бактериях.

Graf W. (1985) и Yoshiora Yoshitada et al. предложили тест на культуре *Tetrahymena pyriformis* по изучению токсичности различных химических соединений: полимерных материалов, витаминов, полициклических дифенилов, ПАУ, микотоксинов и др. Авторы считают, что чувствительность биообъектов к воздействию токсичных веществ весьма близка к чувствительности КК тканей человека и животных. Японские исследователи тестировали с помощью данного метода 57 веществ, присутствующих в водоемах Японии. Оказалось, что токсичность изучаемых соединений во многом зависела от величины коэффициента распределения в системах н-октанол: вода. Кроме того, данный метод предполагается использовать не только для быстрого определения токсичности ксенобиотиков, но и оценки их липофильности. Практическое значение имеют разработки Корнеевой Н.А. и соавт. (1987) по использованию инфузорий *Tetrahymena pyriformis* для диагностирования аллергенных и сенсибилизирующих свойств химических веществ. Метод подробно описан в работе Корнеевой Н.А. (1987). Оценка вещества на аллергенность проводится по 7 ступеням, что повышает точность метода. Простота метода, его надежность, наглядность, экспрессность, высокая чувствительность создает преимущества для его широкого применения в токсикологической практике. Получены также четкие результаты при оценке так называемого фотодинамического эффекта (фотосенсибилизирующие свойства). Оказалось, что если суспензии с инфузориями после контакта с токсическим агентом подвергнуть солнечному воздействию, то для веществ с фотодинамическими свойствами гибель биообъектов в опыте будет превалировать над контролем.

В последнее время активно внедряется использование в качестве тест-объектов клетки, обладающие подвижностью, т.к. влияние любого агента преобразуется в изменение характерной для подобных биообъектов физиологической функции — подвижности.

По мнению Гениатулина К.В. (1987) более чувствительным представляется метод оценки подвижности биообъектов, чем хемотаксис. Весьма перспективной моделью является использование консервированной в жидком азоте спермы млекопитающих,

оттаявшей во время опыта. С помощью данного метода изучена токсичность полимерных материалов, формальдегида, этиленимина, эпихлоргидрина, этанола, метанола и т.д.

2.5. Биотестирование в воде

В качестве тест-объектов для контроля безопасности воды могут быть использованы разнообразные гидробионты, обитающие в водоемах инфузории, ракообразные (дафнии), рыбы, моллюски, мальки земноводных, а также различные водоросли, бактерии и т.д.

Контроль проводится по показателям, аналогичным при использовании одно- и многоклеточных организмов, т.е. по гибели, способности передвижения, интенсивности размножения и подавлении или активировании некоторых биохимических и физиологических процессов. При воздействии токсикантов на водные системы регистрация степени поражения тест-объекта и его количественная оценка должна проводиться параллельно с контрольными пробами, взятыми с «чистых» водных объектов.

При осуществлении государственного экотоксикологического контроля при первичном тестировании воды нужно использовать не менее 2-х методов биотестирования с тест-объектами, относящихся к разным систематическим группам (бактерии или водоросли, рыбы или беспозвоночные гидробионты, водоросли и т.д.). Для постоянного контроля используются наиболее чувствительные в данных условиях биообъекты.

Методы биотестирования водных систем изложены в «Методическом руководстве по биотестированию воды» (РД 118-02-90).

Для каждого биообъекта разрабатывается индивидуальная схема контроля. Например, при использовании различных рыб в схему контроля (срок наблюдения может быть регламентирован) включены такие показатели:

- нарушение координации движения;
- скорость передвижения;
- гибель;
- изменение пневмо- и ЭКГ;
- изменение биохимических, физиологических, поведенческих и других реакций;
- развитие эмбрионов и личинок рыб и т.д.

При использовании простейших беспозвоночных в схему исследования включают следующие показатели:

- видовой состав, численность, биомасса;

- скорость передвижения;
- количество выживших;
- количество погибших;
- изменение плодовитости;
- биохимические, физиологические и другие методы исследования.

Для бактерий других одноклеточных организмов в принципе те же показатели, и в схему исследования дополнительно включены:

- темпы деления, конъюгаций;
- фагоцитоз;
- биохимические реакции (активность ферментов и другие реакции основных процессов одноклеточных);
- интенсивность свечения у некоторых видов.

При оценке токсических свойств ксенобиотиков на беспозвоночных водных организмах критерием токсического действия обычно является их гибель. Многие ксенобиотики вызывают временное обездвиживание беспозвоночных, расцениваемое как гибель, поэтому обычно подсчет неподвижных особей через 24 ч после начала контакта может приводить к ошибкам. В связи с этим рекомендуется подвижные и неподвижные особи переносить в чистую воду и еще через 24 часа вновь подсчитывать количество подвижных и неподвижных элементов. Такая методика позволит дифференцировать временную иммобилизацию от их гибели.

Дафнии относятся к наиболее чувствительным тестам, они четко реагируют на присутствие в воде целого ряда токсических веществ, особенно тяжелых металлов. Анализ литературных данных свидетельствует о перспективности использования дафний, а многие исследователи предлагают использовать дафний в качестве единственного тест-объекта токсикологических исследований как высокочувствительного и легко культивируемого организма в любое время года.

Разработан также простой метод оценки токсичности различных веществ, содержащихся в природных и сточных водах с помощью тест-объектов, к которым относятся зеленые и сине-зеленые водоросли (мезофильная культура хлореллы). Метод обладает серьезными достоинствами, во многих случаях в качестве экспресс-теста, так как он характеризуется быстротой выполнения, возможностью проведения большого количества проб в течение ограниченного времени и хорошей воспроизводимостью результатов.

Преимуществом метода считают также быстрый рост водорослей, возможность получения нескольких генераций в короткие сроки (несколько дней), очень малую их массу и способность

к довольно высокой абсорбции загрязнителя. Имеются данные о чувствительности водорослевых тест-систем к ряду металлов, пестицидов и других токсикантов.

В последние годы сотрудничеством токсикологов и инженеров созданы и широко используются информационно-измерительные системы для автоматического контроля на приборах степени загрязненности различных экосистем с помощью разнообразных биотестов.

3. Биоиндикация содержания вредных веществ и биомониторинг в окружающей среде

354034
Ответ на вопрос о состоянии здоровья флоры, фауны и здоровья человека в том или ином районе или, тем более, в регионе дает слежение (биомониторинг) за здоровьем населения, домашних животных, сельскохозяйственных животных, за состоянием посевов, ростом сельскохозяйственных культур, состоянием угодий и пр. Когда речь идет о биоиндикаторах, то имеют в виду наиболее чувствительные виды животного и растительного мира, которые раньше всех других реагируют на воздействие вредных веществ. Они могут быть использованы как самые первые показатели наличия (и уровня содержания) вредных веществ в окружающей среде (наряду и одновременно с методами химического анализа) этих веществ.

Различают два типа биоиндикаторов:

- биоиндикаторы аккумуляции или индикаторы химического состава среды;
- индикаторы активного мониторинга — организмы для наблюдения за состоянием окружающей среды.

Смысл биоиндикации состоит как в измерении интегральных параметров загрязнения среды, так и в изучении реакции живых систем на воздействие неблагоприятных факторов. Преимущество должно быть отдано тем биоиндикатором, которые:

- обладают достаточно высокой чувствительностью к вредным веществам;
- способны накапливать вредные вещества в тканях организма;
- доступны для использования, а их использование экономически оправдано.

В качестве биоиндикаторов загрязнения атмосферного воздуха используются организмы, не способные к передвижению — растения.

Что касается водоемов и почвы, то здесь биоиндикаторами загрязнения могут быть как растения, так и животные разных типов, от простейших до позвоночных. По-видимому, это связано с большей стабильностью уровней загрязнения водоемов и почвы по сравнению с воздухом атмосферы, качество которого существенно меняется во времени.

3.1. Биоиндикаторы загрязнения атмосферного воздуха

3.1.1. Использование лишайников в качестве биоиндикаторов

Особенности морфологии и физиологии лишайников делает их высокочувствительными к воздействию химических веществ, загрязняющих атмосферный воздух. Известно, что в районах с относительно высокой концентрацией фототоксических веществ лишайники вообще не встречаются; такие районы называют «лишайниковой пустыней». В промышленных центрах и больших городах лишайники могут встречаться лишь на окраинах, но таких мест становится все меньше.

Слосвища лишайников загрязняет бензпирен, являющийся общепринятым показателем технологического, промышленного загрязнения окружающей среды. Этот факт лишний раз убеждает в необходимости включения лишайников в число тест-объектов, используемых для характеристики потенциального загрязнения атмосферы, для выявления климатологических закономерностей загрязнения окружающей среды.

Использование лишайников в качестве биоиндикаторов загрязнения воздуха возможно в двух вариантах:

- 1) учет и оценка природных эпифитных лишайников;
- 2) оценка отмершего материала у видов, взятых из незагрязненных областей и транспортированных в районе, ставшем предметом исследования.

На основании реакций лишайников на загрязнение в настоящее время еще невозможно непосредственно определить размеры опасности для высших растений. Воздействие химических веществ даже в низких концентрациях вызывает заболевания у лишайников при сохранении здоровья у высших растений.

Метод индикации лишайников позволяет быстро и без больших затрат оценить состояние и выявить динамику условий окружающей среды, особенно атмосферного воздуха.

3.1.2. Высшие растения как индикаторы загрязнения атмосферы

При характеристике взаимодействия между загрязняющими среду соединениями и экосистемами рассматривают три типа такого взаимодействия:

1-й включает случаи низкого уровня загрязнения, при котором растения и почва экосистемы играют роль важных приемников и источников загрязняющих соединений в процессе их обмена с атмосферным воздухом. Общее действие слабого загрязнения на экосистему может носить характер стимуляции или вообще не проявляться;

2-й характеризуется более высоким уровнем загрязнения, состояние некоторых видов деревьев или экземпляров одного вида может ухудшаться после непосредственного контакта с веществами, из-за изменения доступности питательных веществ, нарушений обмена и (или) повышения чувствительности к заболеваниям. Общим результатом является уменьшение продуктивности и биомасс системы, изменение ее видового состава и структуры, увеличение частоты бактериальных заболеваний или поражения насекомыми;

3-й характерен для случаев с высоким уровнем загрязнения, когда наблюдается острое ухудшение и (или) гибель растений (деревьев), значительное упрощение структуры сообщества, ухудшение его энергетического обмена, изменение гидрологических и эрозийных процессов, климата, а также неблагоприятное влияние на соседние экосистемы.

Некоторые растения обладают более высокой чувствительностью, чем человек, животные, к таким широко распространенным универсальным промышленным загрязнителям, как двуокись серы, фтористый водород и хлористый водород.

Исследование влияния на растительность загрязнения воздуха может послужить важной основой для разработки широких профилактических мероприятий, направленных на оздоровление окружающей среды, на повышение чистоты воздушного бассейна.

Реакция растений на загрязнители зависит от концентрации и времени воздействия, от количества загрязнителя, поглощенного растением в единицу времени. Описаны примеры использования растений (деревьев различных видов и семейств) для индикации и характеристики уровней загрязнения в районе близ активно функционирующих промышленных предприятий.

Растения (травы), накопившие в своих тканях вредные химические вещества, опасны для травоядных животных. Загрязнители

могут накапливаться в растительных продуктах, используемых в питании человека (Гудериан Р., 1979). В листовой капусте (*B. oleracea acephale*), использованной в качестве индикаторного растения в районе Пура в течение трех месяцев, нашли фториды свыше 200 ч на млн в расчете на сухое вещество. Эта величина в контроле не превышала 20 ч на млн.

Обширный перечень лиственных и хвойных деревьев, различных видов растений, сельскохозяйственных культур с указанием их устойчивости к химическим веществам приведен в книге Р. Гудериана (1979).

Отдельно стоящие деревья и кустарники, равно как и расположенные на лесной опушке, более подвержены действию загрязнителей, чем те, которые находятся внутри древостоя. Раннее смыкание лесонасаждений дает некоторую защиту от загрязнителей.

С учетом топографии местности и условий загрязнения защитные ряды устойчивых растений следует высаживать, закрывая чувствительные культуры. Низкорастущие плодовые деревья и кустарники должны быть защищены рядами менее чувствительных фруктовых деревьев, например, груши и сливы (в районах, загрязненных SO_2). Может также оказаться эффективным поочередное расположение низко- и высокорастущих культур, как это рекомендуется для защиты от ветра.

Для выявления природы атмосферного загрязнения, вызывающего различного вида поражения растений, рекомендуется анализ следующих основных факторов: характера повреждения растений (его органов и ткани), видового состава пораженных растений и характера их распространения по территории, состояния и особенностей хозяйственного использования территории в предшествующий период, наличия и распределения источников загрязнения в данном районе, вероятность эффекта других абиотических и биотических факторов, действие которых на растения может имитировать действие атмосферного загрязнения.

Изменения роста, урожайности и качества урожая являются основными критериями для определения допустимых уровней химического загрязнения сельскохозяйственных растений, поскольку именно эти показатели позволяют судить о практической ценности данного вида растений в конкретных условиях. Принимают во внимание чувствительность некоторых видов растений к отдельным загрязнителям. Например, гладиолусы очень чувствительны к действию фтористых соединений, но мало чувствительны к SO_2 .

Листья одуванчика аккумулируют кадмий, хром, ртуть, мышьяк, селен, цинк. Концентрация металлов в растении зависит от содержания

их в атмосфере. Одуванчик более перспективен в качестве индикаторного растения при оценке загрязнения воздушной среды по сравнению с мхами и лишайниками из-за практически повсеместного его распространения.

3.2. Биоиндикаторы загрязнения водоемов

В качестве ведущего методического приема оценки состояния рек и водоемов принимается выделение доминирующих видов и характеристик количественных соотношений рыб и микробов.

До последнего времени основным показателем токсичности воды служила выживаемость рыб. В качестве альтернативы метода биоиндикации предлагается система биомониторинга острой токсичности (индикации), основанная на автоматической регистрации скорости дыхания, сердцебиения и реакции избегания. Интенсивности дыхания и сердцебиения, измеряемые соответственно у карася (*Carassius auratus*) и карпа (*Cyprinus carpio*), оценивали по величине сигналов напряжения. Добавление в воду токсикантов вызывало характерное изменение сигналов. KCN в количестве 0,5 мг/л увеличивал амплитуду потенциалов, генерируемых при дыхании рыб. В дальнейшем предполагают разработать системы биоиндикации на основе использования физиологических и экологических признаков, предшествующих гибели рыб.

Электрическая активность двигательных мускульных и нейромускульных элементов образует вокруг рыб электрическое поле. Измерение электрического поля позволяет оценить степень загрязненности воды. При обработке поступающих сигналов при помощи компьютера можно создать однолинейную непрерывную автоматическую систему биологического мониторинга.

Биологические тесты могут быть успешно применены как индикаторы химического загрязнения. Однако с их помощью в большинстве случаев нельзя идентифицировать вещество, вызвавшее токсический эффект.

Некоторые двустворчатые моллюски поглощают тяжелые металлы (свинец, серебро, кадмий, цинк и др.) из морской воды. Предложено использовать моллюски в качестве индикаторов антропогенного загрязнения морских вод тяжелыми металлами.

Исследования распределения металлов в воде, осадках и мягких тканях моллюсков позволило определить, в какой фазе (растворенной или взвешенной) поступали металлы в воду.

Найдена линейная зависимость между концентрацией металлов в тканях мидий и временем экспозиции, отмечена прямая зависимость между уровнем накопления в тканях и концентрацией меди, свинца, цинка в воде.

При оценке качества питьевой воды в качестве тест-объектов выбраны дафнии, которые четко реагируют на присутствие в питьевой воде целого ряда токсических веществ, особенно тяжелых металлов. *Daphnia magna* является достаточно чувствительным организмом, реагирующим на концентрации металлов в среде обитания и может быть моделью при изучении реакции зоопланктона.

Применяемые методы оценки качества вод основаны на расчетах биологического индекса или «индекса качества» с использованием различных групп макробеспозвоночных организмов.

Показателями состояния толщи воды обычно служат разные группы планктона, особенно коненоды и щетинкочелюстные. В бентосе видами-индикаторами служат растения, моллюски, полихеты, иглокожие. Соотношение численности нематод и коненот или численности видов полихет, предпочитающих: одни — чистую, другие — загрязненную органикой воду, является показателем степени загрязненности.

Возрастание масштабов загрязнения водной среды требует разработки экспрессных и чувствительных методов регистрации функционального состояния фотосинтезирующих организмов при воздействии на них токсикантов различной природы. К таким методам относятся: регистрация фотоиндуцированного изменения рН среды, изменение стационарного уровня послесвечения, наблюдение за скоростью движения хлоропластов. Они позволяют уже в первые сутки, а зачастую и в первые часы опыта получать информацию о характере действия токсиканта. Возможность непрерывной регистрации количественной оценки реакции организма на действие токсиканта делает указанные методы весьма ценными при практическом биотестировании загрязненных вод.

При использовании одноклеточных водорослей (*Chlorella vulgaris*) для индикации загрязняющих веществ в воде показано, что водоросли быстрее реагируют на токсичные концентрации некоторых металлов, если ограничить количество биогенов в культуре водорослей.

Модельные планктонные экосистемы могут быть использованы для изучения судьбы химических веществ и их смесей, а также их влияния на планктонные сообщества в условиях, приближенных к естественным.

С целью повышения точности токсикометрического определения используют токсикогенетические показатели. Токсическое действие сточных вод на микроорганизмы штамма *Saccharomyces cerevistae* фиксируют по цитотоксическому и летальному эффекту, а мутагенное действие — по увеличению количества мутантов. Это позволяет получать количественные характеристики одновременно как токсических, так и генетических эффектов и определять концентрации веществ, рекомендуемые в качестве ПДК, безопасные по токсикогенетическим показателям.

3.3. Биоиндикаторы загрязнения почвы

Почвенно-зоологический метод диагностики типов почвы основан на том, что почвенные животные быстрее реагируют на изменение почвенной среды под воздействием антропогенного фактора, чем это можно выявить при химическом анализе или физических измерениях.

Этот метод имеет значение при организации мероприятий по охране окружающей среды, а также при контроле за загрязнением тяжелыми металлами. До сих пор, пока не созданы совершенные методы лабораторной оценки токсичности химических веществ, необходимо одновременно с лабораторными экспериментами проводить натурные исследования почвы, оценивая состояние почвенных организмов.

Многие инсектициды могут накапливаться в червях и служат причиной их гибели. В лабораторных исследованиях используются разные виды червей: обитатели перегноя (*Eisenia foetida*), на поверхности почвы (*Lumbricus terrestris*, *Allolobophora longa*) и почвенный вид (*Allolobophora caliginosa*).

3.4. Экологический мониторинг

Экологический мониторинг по сравнению с физико-химическими методами мониторинга окружающей среды имеет ряд преимуществ:

- 1) метод не требует дорогостоящего оборудования;
- 2) экологический мониторинг дает интегральные оценки;
- 3) метод позволяет охарактеризовать большие территории.

Для организации мониторинга для всей территории России необходимо установить стандартный набор тест-видов (индикаторов). Таковыми могут быть эпифитные лишайники как индикаторы загрязненности чистоты атмосферного воздуха.

Использование лишайников в качестве индикаторов для фонового мониторинга основывается на высокой чувствительности лишайников к токсичным веществам, круглогодичности их жизненного цикла и долголетия.

Лишайники способны аккумулировать различные химические элементы, например, металлы. Накопление металлов в лишайниках особенно заметно при повышенной концентрации тяжелых металлов в окружающей среде. Составляемые картосхемы состояния приземного воздуха позволяют по степени загрязнения выделить 4 зоны: «лишайниковая пустыня», зона максимального загрязнения, среднего загрязнения, незначительного загрязнения. Каждой зоне соответствует определенное значение индекса палеотолетарности. Выделены группы толетарных лишайников, в зоне максимального загрязнения накапливается тяжелых металлов в 10 раз больше, чем в фоновой зоне. Содержание тяжелых металлов обусловлено расстоянием от источников загрязнения и направлением господствующих ветров.

Для биологического мониторинга нефтяного загрязнения у берегов Австралии использовали морского моллюска. Специальными экспериментами было показано, что моллюски в загрязненной воде поглощают предельные углеводороды и накапливают их в липидах, а в чистой воде постепенно отдают углеводороды в воду. Кинетика прямого и обратного процесса приблизительно одинакова.

Экспериментально установлено изменение физиологической активности беззубок в результате нарушения регуляторного механизма под воздействием сублетальных доз токсических веществ. Этот метод предлагается использовать в практике биомониторинга естественных водоемов.

Используя свойство мидий аккумулировать химические соединения, создана автоматическая система контроля за уровнем загрязнения воды.

Для биомониторинга загрязнения морской среды особую ценность представляют животные, которые не могут мигрировать, имеют длительный цикл развития, удобные для эксперимента размеры, накапливаются в достаточном количестве в районе исследования, легко отбираются для анализа, характеризуются высоким коэффициентом накопления металлов и выдерживают солоноватые воды. Должна существовать положительная корреляция между содержанием металла в организме и в окружающей воде, причем она должна сохраняться у всех организмов, во всех изученных местах и при всех условиях. Несколько организмов, по крайней мере, частично соответствуют этим требованиям:

двустворчатые моллюски, гастроподы и полихеты. В связи с калибровкой мидий как организма-монитора обсуждается влияние на содержание в них металлов абиотических (температура, соленость, положение в стебле воды, форма металла), биотических (размер, возраст, годовые циклы, пол, пути накопления из воды, пищи и осадков, кинетика накопления и выведения) факторов.

Исследование пространственного распределения численности, видового состава, биомассы инфузорий жгутиковых выявили высокую значимость простейших в формировании структуры экологических сообществ Балтийского моря. Разработан спектр тест-критериев, позволяющий оценить действие стрессовых факторов на разные уровни биологической организации (цитохимические реакции, темп деления, выживаемость, клонирование, конъюгация). Таким образом, исследование простейших рекомендуется как звено в системе биологического, в частности генетического, мониторинга морских водоемов.

Доказана возможность использования мидий и других моллюсков для мониторинга антропогенных загрязнений для определения мест накопления высоких концентраций тяжелых металлов и фазового состояния минеральных и органических соединений металлов в воде. Практически двустворчатые моллюски фиксируют содержание металлов в воде, в растворе и взвеси.

Помимо системы контроля функциональных и структурных показателей состояния морских экосистем в условиях загрязнения экологический мониторинг должен включать в себя систему эколого-токсикологических биотестов на наиболее чувствительных видах и формах гидробионтов и звеньев биопродуцирования в море.

Разработана комплексная портативная система проточного миниразведения для определения токсичности соединений по отношению к рыбам и беспозвоночным на ранних стадиях развития. Система испытана как в лабораторных условиях, так и на местах на примере загрязнения некоторыми химическими соединениями или их комплексами.

3.5. Эколого-гигиенический (медико-экологический) мониторинг

Исследование здоровья населения, оценка состояния флоры и фауны тех или иных регионов позволяют дать общую оценку экологической обстановки. Последующее выявление источников химического загрязнения и сопоставление всех данных служит для обоснования прогноза и рекомендаций.

Эколого-гигиенический (медико-экологический) мониторинг включает динамическое наблюдение, анализ, оценку и прогноз изменений состояния обитания людей во взаимосвязи с обусловленным этим состоянием среды изменением здоровья населения.

Комплексный эколого-гигиенический мониторинг должен объединять две подсистемы:

- мониторинг изменения окружающей среды;
- мониторинг изменения здоровья населения.

Мониторинг изменения окружающей среды, обусловленный воздействием токсикантов, предусматривает слежение за степенью и видами антропогенного загрязнения атмосферного воздуха, воды водоемов, питьевой воды, почвы, растительной и животной пищи, биологических объектов, а также слежение за источниками загрязнения окружающей среды вредными токсическими химическими веществами.

Мониторинг изменения здоровья населения предусматривает активное раннее выявление изменений здоровья населения на основе систематического учета и анализа различных медицинских параметров, острой и хронической общей заболеваемости населения регионов, медико-демографических показателей, специфических и отдаленных последствий техногенных химических веществ на организм, а также предпатологических состояний, в связи с загрязнением окружающей среды.

4. Экстраполяция данных, полученных в опыте *in vitro* на теплокровный организм

Одной из актуальных проблем экспериментальной токсикологии и фармакологии является вопрос экстраполяции данных, полученных в опытах *in vitro* на теплокровный организм. Существует множество таких разработок к настоящему времени.

Оценка раздражающего действия химических веществ проводится на КК эпителия кожи человека и животных, влагалища и матки крыс, роговицы, эндотелиальных клетках пупочного канатика и т.д. Так Reinhardt С.А. (1985) на основании своих исследований, проведенных *in vitro* на 57 веществах различных классов и имеющих различные механизмы цитотоксического действия, разделил их по раздражающему действию на три класса: нераздражители, раздражители, коррозивные агенты. При сравнении данных *in vitro* с действием этих агентов на кожу и слизистую оболочку (в опытах *in vivo*) отмечено 80% совпадений. К аналогичным выводам

пришли независимо друг от друга и другие экспериментаторы. В частности, при изучении раздражающего действия косметических средств из 16 изученных для 13 продуктов получена высокая корреляция между методами *in vitro* и *in vivo*. Для веществ раздражающих данные полностью совпали. Методом *in vitro* авторы не получили ни одного ложноотрицательного ответа.

При изучении сравнительной токсичности ряда химических веществ на КК (табл. 2.4) и величины ДЛ₅₀ для них Красовским Г.Н. и соавт. (1967) была доказана прямая корреляция между опытами *in vivo* и *in vitro* (коэффициент корреляции для изученных веществ составлял 0,89–0,90). В других случаях изучали возможность использования КК в качестве ориентировочного теста, предшествующий хроническому эксперименту на животных. В частности, хлорорганические вещества изучались на КК (НЕР-2, КВ, А-1, фибробластах эмбриона человека — ФЭЧ и клетках почек обезьян) в тех же концентрациях, что и в хроническом опыте на животных. Цитотоксический эффект на КК определяли по деградации клеток в баллах: 3–4 балла — действующая концентрация; 2 балла — пороговая; 0 — недействующая концентрация. Из табл. 2.4 следует, что, во-первых, совпадение пороговых доз оказалось достаточно высокое, и, во-вторых, наиболее чувствительной оказалась КК ФЭЧ. Кроме того, выявленные дегенеративные изменения в клетках культуры позволили установить пороговую и недействующую концентрации изучаемых веществ уже на 2–3 день опыта.

Таблица 2.4

Сравнительная характеристика действия хлорорганических веществ на КК и животных

Вещества	Пороговая недействующая на КК, мг/л				Пороговая недействующая на животных, мг/л	
	НЕР-2	ФЭЧ	НЕР-2	ФЭЧ	Пороговая	Недействующая
Хлорамп	100	10	1	1	100	10
2,3,6-ТХБК	100	50	1	1	10	1
Дианат	150	150	15	15	150	15
Трихлортолуол	2	2	0,2	0,2	1	0,1
Пентонат	25	25	5	5	25	2,5
2-КФ	50	25	10	5	50	5
Гексанат	50	50	10	5	50	5
Акрофол	50	12,5	12,5	5	100	10

**Цитотоксическое действие различных веществ, выявленных
на культуре клетки**

Вещество	Концентрация, при которой было выражено цитотоксическое действие на КК	ДЛ ₅₀ для мышей (мг/кг)
MgSO ₄	$1 \cdot 10^{-2}$	> 450
MnSO ₄	$6 \cdot 10^{-3}$	450
CoSO ₄	$2 \cdot 10^{-3}$	110
NiSO ₄	$1 \cdot 10^{-3}$	100
CuSO ₄	$4 \cdot 10^{-4}$	80
CdSO ₄	$1 \cdot 10^{-4}$	75
ZnSO ₄	$6 \cdot 10^{-4}$	175
SrCl ₂	$1 \cdot 10^{-1}$	1310
SrNO ₃	$8 \cdot 10^{-2}$	1212
Cu(CH ₃ COO) ₂	$8 \cdot 10^{-4}$	100–920
CuSO ₄	$6 \cdot 10^{-4}$	70–90
Cu(NO ₃) ₂	$8 \cdot 10^{-4}$	70–80
Cu(CH ₃ COO) ₂	$2 \cdot 10^{-5}$	60–70
Метиловый спирт	$8 \cdot 10^{-2}$	8,4
Этиловый спирт	$2 \cdot 10^{-2}$	6,96
Бутиловый спирт	$8 \cdot 10^{-3}$	3,2
Изоамиловый спирт	$4 \cdot 10^{-3}$	3,6

Примечание: исходные концентрации вещества — 10 мг/мл по металлу.

Красовский Г.Н. и Ильинский А.П. на клеточной культуре Hela, СОЦ, Нер-2 проводили сравнительное исследование токсичности ряда сульфатов и других солей, спиртов (метилового, этилового, бутилового, изоамилового). В табл. 2.5 представлены результаты проведенных исследований. Авторами проведено сравнение с параметрами токсичности исследуемых веществ и показана высокая корреляция опытов *in vitro/in vivo*. В других исследованиях было проведено сравнение токсичности ряда металлов и других соединений (табл. 2.5).

Наиболее часто встречается разработка способа экстраполяции результатов опытов *in vitro/in vivo* с помощью установленных параметров:

1) концентраций, вызывающих у 50% клеток деградацию или другой изучаемый эффект. Обозначается по-разному: $ДЛ_{50i}$, $ДЛ_{50}$, $ЕС_{50i}$, $ЦТ_{50}$;

2) период полувыведения вещества — $ЛТ_{50}$, $ЦТ_{50}$.

Наиболее простой расчет представлен в работах Шпирта М.Б., Елизаровой О.Н. и Нуждиной Д.П. (1988). Для количественной оценки защитно-компенсаторной функции предлагается ввести органо-клеточный коэффициент (ОКК), который определяется по формуле:

$$ОКК = \frac{ДЛ_{50 \text{ атж}}}{ДЛ_{50 \text{ акч}}}; \quad ОКК = \frac{КК_{тж}}{КК_{кч}},$$

где $ДЛ_{50 \text{ атж}}$ — $ДЛ_{50}$ для теплокровных животных в остром опыте; $ДЛ_{50 \text{ акч}}$ — $ДЛ_{50}$ для этого же вещества для КК человека при однократном воздействии; $КК_{тж}$ — коэффициент кумуляции яда для теплокровных животных; $КК_{кч}$ — коэффициент кумуляции этого же яда для КК человека.

По другим данным, между концентрацией веществ, нарушающих на 50% жизнеспособность клеток или вызывающих нарушение биохимических показателей (например, синтез белка, АТФ и т.д.), и острой оральной токсичностью этих же веществ существует тесная связь:

$$\lg I / ДЛ_{50} \text{ (г-моль/кг)} = 1,25 + 0,52 \lg I / ЕД_{50} \text{ (r = 0,96)}$$

или

$$\lg I / ДЛ_{50} \text{ (г-моль/кг)} = 1,49 + 0,42 \lg I / ЕД_{50} \text{ (r = 0,71)}.$$

Методом линейной регрессии в работах Halle W. и соавт. (1987, 1987) проведено сравнение величины IC_{50} собственных и литературных данных, полученных на КК *in vitro* и $ДЛ_{50}$ при внутрижелудочном введении вещества лабораторным животным (мышам и крысам). Авторы обнаружили, что для разных классов веществ существует одинаковая зависимость между величинами IC_{50} и $ДЛ_{50}$. С помощью регрессионного анализа авторы определили эмпирическое значение $ДЛ_{50}$ относительно IC_{50} для 150 веществ. В 77% случаев $ДЛ_{50}$ установленная в эксперименте величина отличается от расчетных величин на кривой регрессии с коэффициентом $< \lg 5$.

По установленной IC_{50} на КК можно рассчитать и $ДЛ_{50}$ для любого пути воздействия, введя фактор различия между $ДЛ_{50}$ для внутрижелудочного и внутривенного (или другого) пути воздействия.

В таблице 2.6 представлена классификация опасности веществ по IC_{50} и $ДЛ_{50}$ (внутрижелудочно), разработанная Halle W. et al. (1987).

**Классификация опасности веществ по IC_{50} и DL_{50}
(внутрижелудочно) Halle W. et al.**

Класс токсичности	Степень токсичности	IC_{50} , концентрация, ммоль/л	DL_{50} , внутрижелудочно, мг/кг
1	Чрезвычайно токсичные	0,0001	< 5
2	Крайнетоксичные	0,0001–0,001	5–50
3	Очень токсичные	0,001–0,01	50–500
4	Умеренно токсичные	0,01–0,1	500–5000
5	Слабо токсичные	0,1–1,0	5000–15000
6	Очень слабо токсичные	1,0–10,0	> 15000
7	Нетоксичные	> 100	> 15000

В качестве ориентировочной токсичности используется также величина LI_{50} , так называемый летальный индекс, который рассматривается как характеристика отношений между опытами *in vitro* и *in vivo*.

IC_{50} ммоль/л в-ва: ID_{50} р.о.ммоль/кг массы тела = LI .

Оказалось, что для 22 веществ (79%) из 26 исследуемых с различной структурой значение LI находилось в диапазоне от 0,002 до 0,2. Кроме того, в 85% случаев максимальный фактор отклонения расчетного DL_{50} до DL_{50} экспериментального равнялся 4.

Сопоставимость данных по мутагенезу *in vivo* и *in vitro* и возможность экстраполяции данных с одной системы на другую подробно изложена в работе Бочкова Н.П. и соавт. (1982).

Несмотря на высокую корреляцию данных *in vivo* и *in vitro*, большинство исследователей делают вывод о необходимости использования методов *in vitro* обязательно в комплексе с другими общепринятыми методами исследования. Halle W. et al., например, рекомендуют, определив IC_{50} в опытах *in vitro* и сделав соответствующий перерасчет, проверить полученную величину DL_{50} , используя от 3 до 5 животных.

Для количественного выражения значимости теста хромосомных aberrаций используют ретроспективные показатели: чувствительность, специфичность и индекс предсказуемости. Чувствительность — это процент истинно положительных результатов; специфичность — процент истинно отрицательных результатов.

Расчет этих показателей, произведенных В.В. Худолеем (1984), показал, что для теста *Salmonella typhimurium* специфичность составляет 74%, чувствительность — 77,4%, индекс предсказуемости — 88,6%; для *E. Coli* соответственно — 72,1, 66,7; 80,1%.

Изучение эмбриотоксических и тератогенных свойств различных ксенобиотиков и, в том числе, лекарственных средств на КК посвящен ряд работ. Гуськовой Т.А. и соавт. (1986) была установлена корреляция эмбриотоксических свойств ряда лекарственных препаратов (диоксидина, фенкарола, дипразина) *in vitro* и *in vivo*, причем чувствительность метода *in vitro*, по данным авторов, была выше, и цитотоксический эффект проявлялся в меньшей дозе. В этих случаях, как правило, для приготовления КК используются фибробласты эмбрионов животных и человека. В частности, повреждение генетического аппарата клеток у женщин чайного производства, контактирующих с ядохимикатами (карбофос и Би-58), было установлено на КК фибробластах эмбрионов человека, полученного из абортного материала.

При работе с микроорганизмами, бактериями и другими биобъектами в экспериментальной токсикологии определяют концентрацию, вызывающую либо гибель, либо наличие какого-либо эффекта в 50% случаев (EC_{50} , CI_{50}). По результатам испытаний на дрожжах изученные металлы были выстроены в следующий ряд по убывающей токсичности $Hg > Ag > Cu > Zn > Ni$, что в целом коррелирует с их токсичностью. EC_{50} , полученное для Cu , Hg и Ni , практически совпадают с величинами эффективных концентраций, полученных при использовании таких моделей, как клетки яичников китайского хомячка, нейробласты мыши и изолированные митохондрии. Величина EC_{50} для пентахлорфенола, *p*-нонилфенола, тетрахлорметана и др. веществ, установленная на культуре *Tetrahymena pyriformis*, коррелировала с SL_{50} , полученная в аналогичных условиях на теплокровных животных. При изучении цитотоксичности для 21 вещества на культурах простейших наблюдалось соответствие опытов *in vitro* и *in vivo* в 86%. Согласно данным Этлина С.Н. и соавт. (1987), задержка роста инфузорий на 50% (CI_{50}) у большинства изученных веществ (86,4%) отмечалась при действии концентрации на 2–3 порядка выше таковых, установленных в опытах на животных (SL_{50}).

Эти же авторы установили, что связь между CI_{50} , ПДК_{м.р.} и ПДК_{с.с.} оценивается как слабая и умеренная, но достоверная

($p < 0,05$). Авторами предложены формулы ориентировочного прогнозирования $СЛ_{50}$, $ДЛ_{50}$ и $ПДКр.з.$

$$СЛ_{50}(\text{мг/м}^3) = (8,82 + 5,55 СП_{50}) \cdot 1000;$$

$$ДЛ_{50}(\text{мг/кг}) = 802,23 + 645,59 СП_{50},$$

$$\lg ПДКр.з.(\text{мг/м}^3) = 1,15 \pm 0,75 \lg(СП_{50}).$$

Практический интерес представляет также отмеченная в данной работе связь между $СП_{50}$ и физико-химическими свойствами (температурой плавления и молекулярной массой вещества, плотности и т.д.). Введение в уравнение этих констант привело в ряде случаев к повышению коэффициента корреляции, в том числе и в отношении связи $СП_{50}$ с $ПДКм.р.$ и $ПДКс.с.$:

$$СЛ_{50}(\text{мг/м}^3) = (-20,4 + 6,92 \cdot СП_{50} + 0,33 Мм) \cdot 100;$$

$$\lg ДЛ_{50}(\text{мг/кг}) = 2,59 + 0,64 \cdot СП_{50} + 0,007 Мм;$$

$$\lg ПДКм.р.(\text{мг/м}^3) = -2,97 + 0,7 \lg СП_{50} + 2,3d;$$

$$\lg ПДКс.с.(\text{мг/м}^3) = -2,42 + 0,72 \lg СП_{50} + 1,58d;$$

$$\lg ПДКр.з.(\text{мг/м}^3) = 0,86 = 0,67 \lg СП_{50} - 0,005 t_{пл},$$

где $Мм$ — молекулярная масса; d — плотность; t — температура плавления.

Таблица 2.7

Величины ингибирования концентраций и параметры токсикометрии

Соединения	$\lg \frac{1}{СЛ_{50}}$	$\lg \frac{1}{ДЛ_{50}}$	$\lg \frac{1}{ПДКр.з.}$
Метанол	$0,1 \pm 0,08$	0,76	3,81
Этанол	$0,25 \pm 0,18$	0,76	1,66
Капролактан	$0,56 \pm 0,25$	1,74	4,05
Дихлорэтан	$1,85 \pm 0,24$	1,93	3,99
Циклогексанон	$1,91 \pm 0,14$	1,74	3,99
Фенол	$2,02 \pm 0,16$	2,31	4,27
Акриловая к-та	$2,13 \pm 0,21$	2,74	4,97
Этиленмин и т.д.	$2,99 \pm 1,23$	3,46	6,34

$$\lg = \frac{1}{\text{ДЛ}_{50}} = 0,83 = 0,76 \lg \frac{1}{\text{СІ}_{50}};$$

$$\lg = \frac{1}{\text{СЛ}_{50}} = 2,76 + 0,59 \lg \frac{1}{\text{СІ}_{50}};$$

$$\lg = \frac{1}{\text{ПДКр.з.}} = 3,0 + 0,64 \lg \frac{1}{\text{СІ}_{50}}.$$

Коэффициенты корреляции (r) соответственно равны 0,83; 0,73 и 0,64, что свидетельствует о возможной экстраполяции опытов *in vitro* на *in vivo*. Среднее отличие расчетных величин ДЛ_{50} и ПДКр.з. от стандартных экспериментальных методов составляет соответственно ~3,1 и 6,2 раза (табл. 2.7), что по мнению авторов допустимо и не выходит за пределы межлабораторных разбросов. Из 54 исследуемых веществ в 52 случаях наблюдалась корреляция результатов *in vitro* и *in vivo*, а в 2-х случаях методика оказалась более чувствительной, чем стандартные методы.

5. Изучение биологического действия ксенобиотиков *in vitro* на изолированных митохондриях и возможность экстраполяции данных на теплокровный организм

В отечественной и зарубежной литературе имеются обоснованные данные о том, что результаты, получаемые *in vitro* на субклеточных моделях, могут быть с достаточной точностью экстраполированы на целостный организм.

В частности, известно, что для большинства веществ изменение содержания Цит. Р-450 происходит на уровне интегрального порога острого действия. Учитывая этот факт, разработана математическая модель прогнозирования ориентировочно безопасных уровней воздействия веществ ПДКр.з., ОБУВ, биотрансформация которых затрагивает систему цит. Р-450 по результатам исследований на субклеточных структурах.

Согласно методическим указаниям по установлению ориентировочных уровней воздействия вредных веществ в воздухе рабочей зоны (М., 1985), ОБУВ может быть определен с помощью митохондриальной системы. При этом величина средней погрешности такого расчета ОБУВ составляет $6,5 \pm 1,9$, а для нерастворимых в воде соединений — $21,6 \pm 4,12$. Однако несмотря на высокую погрешность, по мнению Животниковой Н.В., должен обсуждаться не отказ от использования митохондриальной тест-системы для

определения токсикометрического параметра, а широко внедряться дифференцированный подход к применению митохондриальной тест-системы для ускоренного нормирования вредных веществ в воздухе рабочей зоны.

Вместе с тем анализ литературы по данному вопросу свидетельствует о высокой степени корреляции проводимых параллельно опытов *in vitro* на субклеточных структурах и на теплокровных организмах.

Уравнения регрессии для прогнозирования параметров токсикометрии построены также для веществ, оказывающих выраженный эффект на различные биохимические показатели (процессы ПОЛ, активность ферментов и т.д.) митохондриальной тест-системы. Большой интерес представляют расчеты, проведенные Ротенбергом Ю.С. (1978). Автор сравнил данные по 50% ингибированию дыхания митохондрий (CI_{50}) с параметрами токсикометрии одних и тех же веществ. Поскольку величина параметров токсикометрии и CI_{50} для разных соединений отличается на несколько порядков, автор использовал единицы обратных величин и показал, что между CI_{50} и $ДЛ_{50}$, $СЛ_{50}$ имеется прямая зависимость с коэффициентом корреляции для:

$$\lg = \frac{1}{ДЛ_{50}} \text{ и } \lg \frac{1}{СЛ_{50}}, \text{ соответственно } 0,92 \text{ и } 0,81.$$

Причем средняя ошибка расчетных параметров острой токсичности составляла 103% для $ДЛ_{50}$ и 14% для $СЛ_{50}$, что можно рассматривать как весьма удовлетворительное совпадение. Выявлена также связь между CI_{50} и ПДК. Коэффициент корреляции, согласно данным автора, составляет 0,92 и 0,90 соответственно для ПДК_{р.з.} и ПДК_{а.в.}, а средняя ошибка равна 109% и 129%.

При воздействии различных химических агентов наиболее частой причиной повреждения митохондрий является ингибирование НАД-Н-ДГ, разобщение дыхания и фосфорилирования и т. д.

Ротенберг Ю.С. (1978, 1982) предложил классификацию, согласно которой все вещества сгруппированы по влиянию их на полиферментные комплексы субклеточной структуры.

Такая классификация, по мнению авторов, поможет не только определить точку приложения яда, но и подойти к поиску средств специфической антидотной терапии отравлений.

Глава 3

ПРОГНОЗ И ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЭКСПЕРИМЕНТ

Введение

Управление процессом внедрения химических веществ в народное хозяйство должно базироваться на данных прогнозирования. По данным ряда авторов, прибыль, получаемая от систематического применения прогнозов, в 50 раз выше затрат на прогнозирование. Ценность предсказаний заключается не только в точности прогноза, но и в его вкладе в стратегию планирования.

Актуальным становится совершенствование методов прогнозирования экологической ситуации и оценки степени риска, сопряженного с появлением и использованием огромного количества новых химических веществ.

При изучении токсичности необходимо использовать для прогноза закономерности связи физико-химических свойств с токсичностью веществ. Это позволяет быстро с малым расходом средств определить токсичность и опасность химических веществ.

1. Физико-химическая характеристика вещества

Для облегчения поиска литературы по интересующему веществу в первую очередь необходимо его истинное химическое название и класс химического соединения, это позволяет уже предвидеть возможную силу и характер действия соединения.

Наименование вещества может представлять уже определенную трудность для неспециалиста. Для некоторых веществ тривиальные названия настолько укоренились, что приводятся во всех источниках, для других веществ употребляются химические наименования, сложность представляют для узнавания также фирменные названия продуктов или множество синонимов.

Оценке токсичности новых химических веществ предшествует получение информации об их основных физических и физико-химических свойствах: агрегатном состоянии, молекулярной массе, температуре кипения и температуре плавления, давлении насыщенного пара, плотности, показателе преломления и др.

Температура кипения внешне связана с кипением жидкости, вызванным парообразованием на поверхности нагрева. Точка кипения жидкости указывается в градусах Цельсия.

Температура плавления. Это температура, при которой вещество переходит из твердого в жидкое агрегатное состояние.

Упругость пара. Каждая жидкость испаряется при определенной температуре. Величина упругости пара для каждого вещества в значительной степени зависит от температуры и указывается в связи с давлением в мм ртутного столба. Чем выше упругость пара, тем скорее может наступить вредная для здоровья или взрывоопасная концентрация.

Плотность вещества показывает, во сколько раз определенный объем вещества тяжелее, чем тот же объем воды. Так как плотность вещества изменяется в зависимости от температуры, то в некоторых случаях указывается, какой температуре соответствует приведенная плотность вещества.

Если плотность вещества больше 1, то это значит, что вещество тяжелее воды; если величина меньше 1, то вещество легче воды. Из этих данных можно сделать вывод, что если загорятся горючие, не соединяющиеся с водой жидкости с плотностью больше 1, то они не всплывают на поверхности воды, а тонут, и пожар может быть потушен водой, она затопляет эти вещества и изолирует их от кислорода воздуха. Воспламенение не соединяющихся с водой жидкостей с плотностью меньше 1 не всегда может быть потушено водой, т. е. эти жидкости всплывают на поверхности воды и вступают в соединение с кислородом воздуха.

Когда дело касается газов или паров, то их плотность сопоставляется с плотностью воздуха, принятым за единицу. Если плотность газов меньше единицы, то они легче воздуха и, следовательно, будут подниматься вверх и накапливаться в помещении в опасной концентрации.

Подобно жидкостям газы и пары, которые тяжелее воздуха, скапливаются в опасной концентрации в нижних частях помещения.

1.1. Расчетное определение физических свойств химических веществ

Часто перед началом исследований имеются сведения лишь о некоторых физико-химических свойствах, поэтому широко используется расчетное определение неизвестных физических и физико-химических констант исходя из значений наиболее доступных показателей.

Анализ совокупности между отдельными физико-химическими свойствами, показателями токсикометрии и предельно-допустимыми концентрациями был проведен Е.И. Люблиной и А.А. Голубевым (1963) при помощи метода корреляционных плеяд. Авторам удалось выявить группу признаков, наиболее тесно связанных между собой.

Были выявлены четкие корреляционные связи зависимости между отдельными физико-химическими свойствами органических соединений: так на уровне коэффициента корреляции $r = 0,90$ были найдены связи между t° кип. и упругостью пара; между растворимостью и IgK — коэффициентом распределения масло/вода. Эта связь лежит в основе классификации И.В. Лазарева по неэлектролитам (1943).

Для основного количества органических веществ наибольшее значение приобретает предварительный расчет токсичности по следующим физико-химическим константам (t° кипения, t° плавления, молекулярная масса и показатель преломления).

В дальнейшем были уточнены некоторые зависимости: t° кипения, t° плавления (коэффициент корреляции $r = 0,70$) и между молекулярной массой и t° кипения и/или t° плавления (коэффициент корреляции $r = 0,60$).

Для ориентировочного расчета молекулярной массы, t° кипения, t° плавления были выведены следующие уравнения. На основании сопоставления 341 различных органических соединений с молекулярной массой от 20 до 400, с t° кипения от -160 до $+450$, с t° плавления от -190 до $+300^\circ$

$$\text{Молекулярная масса} = 0,4 (t^\circ \text{ кип.} + 125) \quad (1)$$

$$\text{Молекулярная масса} = 0,5 (250 + t^\circ \text{ пл.}) \quad (2)$$

$$t^\circ \text{ кип.} = 1,4 (t^\circ \text{ пл.} + 130) \quad (3)$$

$$t^\circ \text{ кип.} = 2,5 (\text{мол. масса} - 50) \quad (4)$$

$$t^\circ \text{ пл.} = 0,7 (t^\circ \text{ кип.} - 185) \quad (5)$$

$$t^\circ \text{ пл.} = 2,0 (\text{мол. масса} - 125). \quad (6)$$

Важное значение для летучих органических соединений имеют данные о давлении пара. При отсутствии данных об упругости пара ее можно вычислить по температуре кипения. Этот расчет дает очень близкие к действительным величинам для летучих веществ с температурой кипения в пределах от 30 до 200° и несколько меньшее (хотя и удовлетворительное) приближение для веществ с температурой кипения от 200 до 280°

$$\lg P \text{ мм рт. ст} = 3,5 - 0,0202 (t^\circ \text{ кип.} + 3). \quad (7)$$

Предельно достижимую, т.е. насыщающую воздух концентрацию, можно рассчитать по формуле, используя величины молекулярной массы и упругости пара.

$$C^{20} (\text{мг/дм}^3) = \frac{P \cdot M}{18,271}, \quad (8)$$

где C^{20} — концентрация, насыщающая воздух при 20 °С; P — упругость пара в мм рт. ст. при 20 °С; M — молекулярная масса; 18,271 — константа.

Для других температурных условий расчет ведется по формуле:

$$C_t (\text{мг/дм}^3) = \frac{16,05 \cdot P_i \cdot M}{273,1 + t}, \quad (9)$$

где P — упругость пара при данной температуре, равной t . Остальные обозначения те же, что и в формуле 8.

2. Прогнозирование параметров токсичности

Предвидеть действие химического вещества проще всего в том случае, когда имеются данные о действии других, близких к нему членов этого же гомологического ряда. Задача исследователя значительно облегчается, если он может предполагать, какие системы или функции могут пострадать от действия нового химического вещества по аналогии с другими известными членами гомологического ряда.

Знание физико-химических констант оказывается полезным для ориентировочного расчета ряда показателей токсичности. Значительные коэффициенты корреляции выявлены при сопоставлении смертельных и наркотических концентраций с показателями преломления, кипения, плотностью вещества, молярной рефракцией и др.

На базе связи между химическим строением и их биологическим действием был создан расчетный метод ориентировочного определения значений показателей токсичности (А.О. Лойт, 1974). На рис. 3.1 приведена схема изменения параметров токсичности в зависимости от физико-химических свойств соединений.

По горизонтальной оси отмечены физико-химические свойства: t° кипения и t° плавления, по вертикальной оси — показатели токсичности (смертельные концентрации и дозы). Шкалы t° кипения и t° плавления совмещены, учитывая выявленную корреляционную связь. Пунктиром отмечены доверительные границы.

Как известно, токсичность жидких органических соединений в первую очередь неэлектролитов, увеличивается с повышением температуры кипения. Концентрации или дозы яда, которые могут вызвать тот или иной эффект, не являются строго постоянными величинами, поэтому всякие цифровые данные об этих концентрациях или дозах всегда остаются лишь приблизительными и могут указывать только порядок искомых величин.

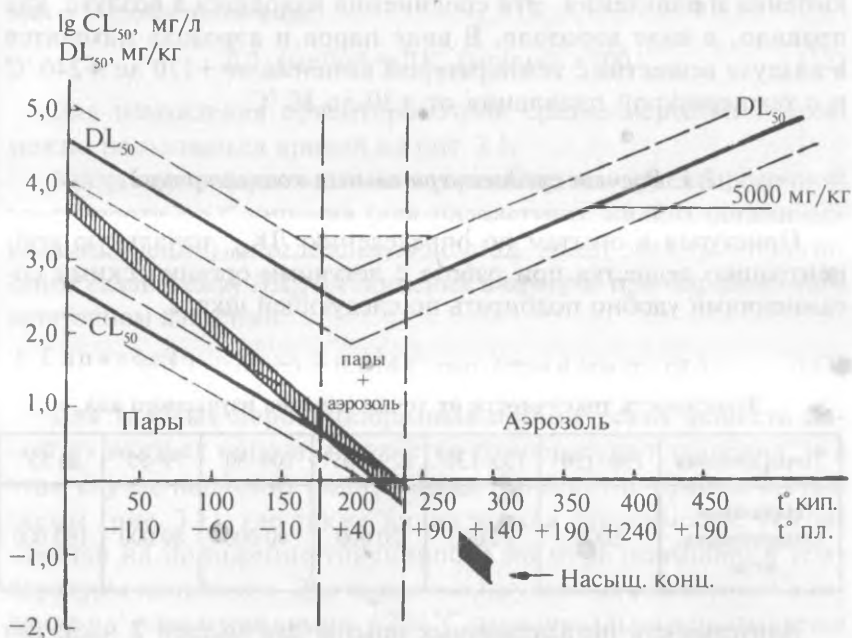


Рис. 3.1. Схема изменений параметров токсичности в зависимости от физико-химических свойств соединений

Следует иметь в виду, что в зоне перехода из одного агрегатного состояния вещества в другое происходит инверсия изменения силы биологического действия доз, поэтому правильный расчет даже в пределах гомологического ряда нельзя сделать, если известна токсичность двух веществ, одно из которых в обычных условиях может быть в воздухе в виде паров, а другое является твердым соединением. Как показано на рис. 3.1, с повышением температуры кипения токсичность летучих органических соединений возрастает. Однонаправленно изменяются как среднесмертельные концентрации, так и дозы. Вместе с тем, с повышением температуры кипения уменьшается упругость паров соединений и двухфазная токсичность изменяется, т.е. с повышением температуры кипения уменьшается потенциальная опасность соединений. Вещества с температурой кипения до 170°C или температурой плавления до $+30^{\circ}$ находятся в воздухе, как правило, в виде пара, а для веществ с температурой кипения $+240^{\circ}\text{C}$ и выше или температурой плавления свыше $+80^{\circ}\text{C}$ характерно понижение токсичности с повышением температуры кипения и плавления. Эти соединения находятся в воздухе, как правило, в виде аэрозоля. В виде паров и аэрозоля находятся в воздухе вещества с температурой кипения от $+170$ до $+240^{\circ}\text{C}$ и с температурой плавления от $+30$ до 80°C .

2.1. Расчет среднесмертельных концентраций

Приступая к опытам по определению ЛК_{50} , начальную концентрацию вещества при работе с летучими органическими соединениями удобно подбирать по следующей шкале.

Таблица 3.1.

Зависимость токсичности от точки кипения изучаемого яда

Точка кипения	$190-156^{\circ}$	$155-130^{\circ}$	$129-105^{\circ}$	$104-80^{\circ}$	$79-55^{\circ}$	до 55°
Начальная концентрация, мг/м^3	5000	10 000	20 000	40 000	80 000	160 000

Длительность ингаляционных опытов для мышей 2 часа, для крыс — 4 часа. После экспозиции наблюдения за животными проводятся в течение 10 дней. Первый опыт проводится с концентрацией,

приводимой в таблице на малом количестве животных (желательно 4), при необходимости увеличивают или уменьшают в дальнейшем концентрацию в 2 или 4 раза в зависимости от результатов первого опыта, чтобы добиться гибели части животных в подопытной группе.

Если расчетная среднесмертельная концентрация оказывается выше насыщающей воздух концентрации, то испытание следует начать с насыщающей воздух концентрации при статических условиях.

2.2. Расчет среднесмертельных доз

Наличие сведений о среднесмертельной концентрации яда позволяет пользоваться следующими уравнениями при первичном установлении среднесмертельной дозы:

$$\lg \text{ЛД}_{50}(\text{мг/кг}) = 0,5 \lg \text{ЛК}_{50}(\text{мг/дм}^3) + 2,55 \quad (10)$$

$$\lg \text{ЛД}_{50}(\text{мг/кг}) = 1,13 \lg \text{ЛК}_{50}(\text{мг/дм}^3) + 1,77 \quad (11)$$

или в упрощенном виде:

$$\text{ЛД}_{50}(\text{мг/кг}) = \text{ЛК}_{50}(\text{мг/дм}^3) \times 100 \quad (12)$$

Для нахождения ориентировочной среднесмертельной дозы можно пользоваться кривой на рис. 3.1.

Когда теряется возможность предвидения ориентировочной токсичности по t° кипения (для малолетучих жидких органических соединений), определенную помощь может оказать использование связи между ЛД_{50} и t° кипения в вакууме при определенном остаточном давлении:

$$\lg \text{ЛД}_{50}(\text{мг/кг}) = 0,014 t^\circ \text{ кип. (при 4 мм рт. ст.)} . \quad (13)$$

Для твердых порошкообразных органических веществ одной из важных констант является температура плавления, и в этом случае надлежит пользоваться второй, т.е. правой частью схемы (рис. 3.1), где также видна четкая зависимость, указывающая на понижение токсичности по мере повышения температуры плавления. Для высокомолекулярных соединений и веществ с t° плавления свыше $+250^\circ\text{C}$ первоначально испытывается доза 5000 мг/кг или максимально возможная для введения в однократном опыте доза.

М.И. Михеев и А.Л. Михалева (1986) рекомендуют ряд формул для прогноза среднесмертельных концентраций отдельных классов (групп) органических соединений.

Первоначальная доза испытывается на 6–10 животных с установлением вначале частично смертельной дозы, а затем среднесмертельного показателя.

При установлении среднесмертельной дозы или концентрации по развернутой шкале лучше использовать следующую шкалу: 10, 13, 16, 20, 25, 32, 40, 50, 63, 80, 100, 125, 160, 200, 250, 320... 1000, 1250, 2000, 2500... 10 000, 12 500.

При узкой зоне токсического действия необходимо использовать все дозы в определенном интервале, при широкой зоне токсического действия дозы используют через одну или через две. На каждую дозу целесообразно использовать в опыте по 6–10 животных. Необходимо добиться максимально переносимой дозы, а также дозы, вызывающей гибель всех животных, взятых в группу.

Выбор доз в арифметической прогрессии в ряде случаев приводил к неоправданным затратам времени и количества животных. Аналогично могут быть определены величины пороговых концентраций и доз по интегральным, специфическим показателям, предельно допустимые концентрации для различных сред. Для неорганических соединений связи токсичности с физико-химическими свойствами менее четкие.

В работе Э.Н. Левиной (1965) приводятся данные о корреляциях между токсичностью металлов и их валентностью.

3. Прогноз характера действия

Биологическое действие органических веществ, определяемое физико-химическими свойствами, играющими роль при накоплении вещества в месте действия, было названо Н.В. Лазаревым (1943, 1944) неэлектролитным или неспецифическим в отличие от специфического действия, зависящего от химической активности яда.

Зависимость между силой биологического действия и физико-химическими свойствами органических веществ дала Н.В. Лазареву основание для классификации неэлектролитов, позволяющее при знании физико-химических свойств того или иного вещества в известной мере предвидеть и многие стороны его биологического действия.

Н.В. Лазарев в своей системе расположил неэлектролиты по возрастающим значениям их коэффициента распределения масло/вода. Под распределением вещества между маслом и водой (K) понимается отношение концентрации этого вещества в масле к его концентрации в воде и в том случае, когда достигнуто полное равновесие. Все неэлектролиты по значению коэффициента распределения их между маслом и водой разделены на 9 групп в порядке возрастания липофильных свойств. Эти группы подразделены далее на ряды, в зависимости от молекулярной массы, и на подгруппы, в зависимости от поверхностной активности веществ, принадлежащих к одной и той же группе. К каждой следующей группе Н.В. Лазарев отнес неэлектролиты с коэффициентом распределения в 10 раз более высокими, чем в предыдущей. При таком принципе распределения в первую группу попали вещества со значением K от 10^{-3} до 10^{-2} , а в последнюю, девятую группу — от 10^5 и выше.

При отсутствии сведений о коэффициенте распределения вещества между маслом и водой (K) следует рассчитывать его приближенное значение по молекулярному объему вещества:

$$\lg K = -3,5 + 0,053 M_o, \quad (14)$$

где M_o — молекулярный объем.

Последняя величина представляет собой отношение молекулярной массы к плотности вещества. По значению K можно найти дополнительные сведения о свойствах данного вещества (Н.В. Лазарев, 1944).

Пользуясь системой неэлектролитов, по принадлежности вещества к той или иной ее группе, можно, например, в известной степени предвидеть силу вредного действия какого-либо органического вещества, являющегося новым для промышленности. С изменением физико-химических свойств изменяется также и характер действия наркотиков. На основании знания физико-химических свойств неэлектролитов во многих случаях можно предвидеть, будет ли то или иное вещество действовать на организм как наркотик I типа, или же вызываемые им эффекты будут отличаться чертами, свойственными наркотикам II типа. Все наркотики, хорошо растворимые в воде (с растворимостью выше 100 миллимолей на литр при 20°C), действуют по первому типу (этиловый спирт, ацетон). Наркотики с очень малой растворимостью в воде (меньше 1 миллимоля на литр) вызывают изменения функционального состояния центральной нервной системы по второму типу, подобно бензину и октану.

Могут иметь место переходные типы действия. Известно заметное последствие от наркотиков П типа (бензин, хлорбензол), это подчеркивает особую надобность в изучении их специфического и хронического действия. Знание типа действия наркотика помогает определить и соответствующие меры лечения острого отравления.

Прогнозирование характера и степени биологического действия — активности химического вещества возможно при наличии сведений о действии близких к нему членов гомологического ряда, по аналогии с ранее изученными соединениями.

Химическая структура вещества обуславливает определенные физико-химические свойства, его реакционную способность и в значительной мере предопределяет его биологическую активность.

Характерные особенности биологического действия отдельных классов органических соединений приведены ниже.

3.1. Характерные особенности биологического действия органических соединений

Алканы (предельные углеводороды алифатического ряда, парафины)

Наркотики. Наркотическое действие возрастает с увеличением числа атомов углерода. Низкие алканы физиологически малоактивны в связи с их малой растворимостью в воде. При хроническом воздействии развиваются негативные нарушения: гипотония, брадикардия, повышенная утомляемость, бессонница, понижение тонуса капилляров, функциональные неврозы. Возможны гормональные нарушения. Высшие члены ряда более опасны при действии на кожу, а не при ингаляции паров.

Алкены (непредельные углеводороды этиленового ряда, олефины)

Наркотики. Наркотическое действие снижается с удлинением углеродной цепи. Высшие алкены обладают судорожным действием и раздражают слизистые дыхательных путей. При хроническом воздействии развивается ангиодистонический синдром: полиневриты, понижение чувствительности, нарушения кровообращения (приступы головной боли, потемнение в глазах, кратковременная слепота), понижение слуха, обоняния, вестибулярные нарушения.

Алкадиены (непредельные углеводороды с двумя двойными связями)

Наркотики. С увеличением числа атомов углерода наркотический эффект усиливается. Выраженное раздражающее действие, местное действие выражено слабо. Хроническое отравление характеризуется гиподинамическими нарушениями, дистрофическими изменениями печени и почек, раздражением кроветворных органов (гиперплазия костного мозга, увеличение числа миелоидных клеток в селезенке). Обладают мутагенной активностью, увеличивают частоту злокачественных опухолей (в эксперименте).

Алкены и алкины (непредельные углеводороды с тройными связями)

Действуют по типу наркотических средств, действие нарастает с увеличением числа атомов углерода в молекуле. Средние члены ряда вызывают судорожный эффект.

Циклические углеводороды с двойными связями

Выраженный наркотический эффект. Высокотоксичны. Действуют на сердечно-сосудистую систему. Раздражают кожные покровы и слизистую оболочку, обладают кожно-резорбтивным действием.

Циклоалканы (циклопарафины, нафтены, полиметилены, предельные углеводороды ациклического или полиметиленового ряда)

Наркотики. Отдельные циклоалканы вызывают тетанические судороги, которые могут привести к смерти в результате остановки дыхания и падении артериального давления. Некоторые соединения данной группы повышают чувствительность сердечной мышцы к адреналину. Обладают кожно-резорбтивным и раздражающим действием, в ряде случаев — аллергены. Воспалительная реакция кожных покровов нарастает с увеличением числа углеродных атомов в кольце циклоалканов (C₅—C₁₂).

Ароматические углеводороды (производные бензола)

Характер и интенсивность интоксикации, а также запах зависят от количества алкильных групп в боковой цепи, степени ее насыщенности и разветвления в молекуле, растворимости, скорости всасывания, элиминации. Острое отравление характеризуется поражением ЦНС, наркотическим эффектом: сонливость, вялость, ступор, тремор, судороги, кома. Гибель от паралича дыхательного центра. Жидкие вещества данной группы, попадая на слизистые оболочки (глаза, слизистые полости рта и т.д.) и кожу,

вызывают местное раздражение и оказывают сосудорасширяющее действие. При хроническом воздействии — политропное действие (поражение нервной, сердечно-сосудистой, кроветворной систем, функции печени), миелотоксический эффект.

*Ароматические углеводороды с двумя и более
неконденсированными кольцами*

При остром воздействии — поражение центральной нервной системы (заторможенность, сменяется возбуждением), внутренних органов, анемия (снижение числа эритроцитов и гемоглобина), лейкоцитоз. При хроническом воздействии отмечается поражение центральной нервной системы, печени, почек, снижение артериального давления, анемия, лейкоцитоз.

Фторпроизводные алканов и алкенов

Поли- и перфторалканы вызывают наркоз. Поражают центральную нервную систему, вызывают судороги. Ненасыщенные поли- и перфторуглеводороды — капиллярные яды. Приводят к развитию поражений легких, печени. Дифторалканы высокотоксичны. Токсическое действие в ряду фторированных углеводородов возрастает с повышением температуры кипения. В ряду фторалканов токсичность уменьшается с увеличением числа атомов фтора в молекуле, а соединения пропанового ряда наиболее токсичны при максимальном содержании фтора в молекуле. Фторалкены токсичнее фторалканов. Введение в молекулу хлора, брома, йода повышает токсичность. Хроническое отравление характеризуется раздражением слизистых оболочек верхних дыхательных путей, развитием неврастенических или астенических синдромов, изменениями в крови, возможно развитие диффузных изменений миокарда, а также развитие «фторполимерной лихорадки».

Фторпроизводные циклоалканов и циклоалкенов

Малотоксичные соединения. Влияют на обезвреживающую функцию печени. Отдельные представители вызывают угнетение дыхания, судороги, обладают кожно-раздражающим действием.

Хлорпроизводные алканов

Обладают наркотическим эффектом, возрастающим с увеличением числа атомов хлора. Почти все — опасные яды. Воздействие веществ приводит к поражению печени, почек, центральной нервной системы. Наблюдаются значительные расстройства

со стороны внутренних органов. Гепатотропное действие (нарушение различных функций печени, развитие токсического гепатита, цирроза) сочетается с невротоксическими эффектами, неврологическими расстройствами, поражением сердечно-сосудистой системы (вплоть до органических поражений). Токсичность вещества данного класса усиливается при одновременном воздействии этанолом и алифатических спиртов. Обладают кожно-резорбтивным и раздражающим действием. Некоторые представители обладают канцерогенным (см. список канцерогенных веществ), тератогенным, эмбриотоксическим действием.

Хлорпроизводные непредельные углеводороды

Высокотоксичные соединения. Обладают политропным действием независимо от пути поступления. Оказывают выраженное влияние на центральную нервную систему, дыхательную систему, печень, почки, вызывают отдаленные последствия. Обладают раздражающим действием (дерматиты, экземы, язвы), которое усиливается с возрастанием числа атомов в молекуле. Большинство соединений данного класса обладают кожно-резорбтивным действием, кумулятивным эффектом, проявляют канцерогенное, мутагенное, тератогенное и эмбриотропное свойства. Токсичность усиливается при воздействии этанола.

Хлорпроизводные циклоалканов и циклоалкенов

При воздействии высокотоксичных соединений — головные боли, головокружение, общая слабость, раздражение верхних дыхательных путей: кашель, носовые кровотечения, гиперсаливация, тошнота, рвота. Возможны обмороки, потеря сознания, судороги, снижение артериального давления, замедление пульса и нарушение дыхания. Возможны парезы. Изменение состава крови, гипергликемия. Отмечено увеличение размеров печени. Поражение центральной нервной системы (психические расстройства, эпилептические приступы, амнезия), поражение миокарда, почек. При нанесении на кожу — дерматиты, экземы, возможны некрозы кожи. Обладают кожно-резорбтивным эффектом. Патология центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы может сохраниться и после прекращения контакта. Большинство веществ обладают кумулятивным эффектом.

Обладают наркотическим действием. Отмечают тяжелые дегенеративные изменения во внутренних органах: печени, почках, сердечной мышце, центральной нервной системе при повторных воздействиях. В гомологическом ряду наиболее токсичны первые члены, а далее токсичность снижается. У части соединений установлены эмбриотропный и тератогенный эффекты, канцерогенное действие.

Йодопроизводные алканов

Сходно с действием бромпроизводных углеводородов, но эффект наркоза выражен слабее, а токсичность, особенно для центральной нервной системы, резче. Обладают кожно-резорбтивным и раздражающим действием.

Галогенпроизводные ароматических углеводородов ряда бензола

Вызывают наркоз. Обладают заметным раздражающим действием. Токсичность повышается с увеличением числа атомов хлора в молекуле. В ряду токсичность возрастает от фтор- к хлор- и бромзамещенным производным бензола. Пара-изомеры токсичнее мета-изомеров.

*Галогенпроизводные ароматические углеводороды
с двумя неконденсированными бензольными кольцами*

Высокотоксичные соединения, поражающие печень и почки. Хроническое действие сходно с действием хлорпроизводных нафталина. Вызывают порфирию: активизируют микросомные ферменты печени. С повышением содержания хлора в молекуле порфирия усиливается. Токсическое действие связано с наличием в них или образованием высокотоксичных полихлордибензофуранов и полихлорбензодиоксинов. Медленно кумулируют в организме. Обладают эмбриотоксическим действием. Данные о мутагенном и тератогенном действии противоречивы. Имеются данные о канцерогенном действии при длительном воздействии.

Обладают кожно-раздражающим действием. Вызывают хлоракне, кожные сыпи, поражение печени, нарушение сна, психические расстройства, импотенцию.

При хроническом воздействии — раздражение верхних дыхательных путей, хлоракне на руках, шее, лице, ушах, рвота, онемение и боли в конечностях, снижение или отсутствие рефлексов, понижение чувствительности, пигментация кожи, ногтей,

слизистых оболочек и конъюнктивы; эмбриотоксический эффект (неполноценное потомство), а также канцерогенное действие, гепатомы, цирроз печени. Бромпроизводные менее токсичны, чем хлорпроизводные.

Алифатические амины

Обладают политропным действием. Поражают центральную нервную систему, паренхиматозные органы и органы кроветворения. Токсичность возрастает с повышением степени замещения водорода в аминогруппе органическими радикалами и/или числа атомов углерода в радикале; опасность ингаляционного отравления в той же последовательности снижается вследствие снижения летучести паров. Первичные алифатические амины токсичнее вторичных и третичных, диамины токсичнее моноаминов. Моноамины обладают гепатотоксичностью, диамины — нефротоксичностью.

Большинство веществ данной группы обладают свойствами оснований, вследствие чего для них характерно местно-раздражающее действие, которое снижается от низших к высшим и от первичных к третичным. При повторном воздействии кумулятивное действие не проявляется. Отмечается нарушение координации движений, раздражение верхних дыхательных путей, утомляемость, снижение памяти, боли в области сердца. В тяжелых случаях — расстройства психики.

Имеются сведения о нарушениях иммунобиологической реактивности организма, о гонадотоксическом, эмбриотоксическом и мутагенном действии. Некоторые алифатические амины рассматриваются как потенциально опасные в канцерогенном отношении, так как в процессе их метаболизма образуются канцерогенные нитрозоамины.

Галогенпроизводные циклических углеводородов с конденсированными кольцами

Общезерообитивное действие, хорошо проникают через кожные покровы независимо от агрегатного состояния (пары, аэрозоль). Менее токсичны, чем прочие галогенизированные ароматические углеводороды. Токсичность возрастает с увеличением количества атомов хлора в молекуле. Изомеры с несимметричной структурой при одинаковом количестве атомов хлора обладают большей биологической активностью. При длительном воздействии поражается функция печени: развивается токсический гепатит, гепатохолецистит, иногда желтая острая атрофия печени. Нарушается функция почек, под-

желудочной железы. Типичным является поражение сально-железистого и фолликулярного аппарата кожи с явлениями фотосенсибилизации. Местное действие в виде различной формы дерматитов.

Бромпроизводные алкенов и циклоалканов

Раздражающее действие. Возможно развитие кровоизлияний и отека легких, а также дистрофические изменения в почках.

Ароматические углеводороды с конденсированными кольцами

При однократном воздействии — поражение центральной нервной системы (вегетативный синдром), желудочно-кишечного тракта, почек, крови (лейкоцитоз, гемолиз эритроцитов, тельца Гейнца). Могут вызывать помутнение хрусталика (катаракту), слабое кожно-резорбтивное действие.

Ароматические амины

Обладают раздражающим действием. Избирательное поражение красной крови: окисление гемоглобина и образование метгемоглобина, а в некоторых случаях — сульфогемоглобина. Как следствие — развитие гемической гипоксии (темный цвет крови, цианоз); появление в крови телец Гейнца, снижение содержания гемоглобина и эритроцитов крови, повышение непрямого билирубина, вплоть до гемолитической желтухи. Нарушается пигментный обмен (уробилинурия, копропорфирурия). Для аминов ряда бензола характерны также расстройство центральной нервной системы (первичные и вторичные), сдвиги активности окислительно-восстановительных ферментов (пероксидазы, каталазы, уровня аскорбиновой кислоты, SH-групп и т.д.). Для некоторых веществ возможны поражения печени и почек. Отдельные производные анилина известны как канцерогены (см. список канцерогенов).

Простые аминоксифы

Действие на красную кровь, образование метгемоглобина, развитие гемической гипоксии. Возможно поражение печени и почек. Некоторые оксифы обладают наркотическим действием. Обладают раздражающим и резорбтивным действием. Способны сенсибилизировать организм и проявлять аллергические реакции.

Воздействуют на центральную нервную систему (тремор, повышение возбудимости, судороги, угнетенное состояние, остановка дыхания, смерть), действуют на печень, почки, поражают кроветворение. Интенсивность действия зависит от конкретного производного. Сильное раздражающее, кожно-резорбтивное и местное действие. Наиболее опасна ингаляция паров.

Большинство производных гидразина — канцерогены или являются соединениями, из которых в процессе метаболизма могут образоваться истинные канцерогены (см. список канцерогенов).

Нитрилы и изонитрилы

Высокотоксичны. Токсичность возрастает с увеличением углеводородного радикала и его разветвленности. С увеличением насыщенности углеводородного радикала токсичность снижается. Многие нитрилы сильно ядовиты, особенно алифатические предельные и непредельные с малой молекулярной массой.

Острая токсичность зависит от структуры (длины углеродной цепочки). В результате метаболизма образующийся циановодород при воздействии некоторых нитрилов обуславливает клинику интоксикации, подобный HCN: поражается центр дыхания (раздражение, затем паралич), накопление HCN в тканях мозга, гипоксия, возможны судороги. Ненасыщенные нитрилы обладают холиномиметическим эффектом (слюноотечение, диарея и т.д.). Насыщенные нитрилы действуют на центральную нервную систему, вызывая депрессию, судороги, нарушение дыхания.

Наличие в молекуле галогенов усиливает раздражающее действие, а группа OH снижает токсичность. Аминонитрилы поражают главным образом нервную систему, вызывая у животных своеобразное заболевание с развитием параличей и изменений в скелете (латиризм). Обладают выраженным кожно-резорбтивным действием, раздражающим эффектом, местное действие выражено слабо. Непредельные нитрилы при одно- и многократном воздействии приводят к покраснению, жжению, ожогам и развитию контактного дерматита.

Нитрозосоединения

Большинство соединений канцерогенно для всех видов животных. Многие обладают эмбриотоксическим, мутагенным и тератогенным действием. Токсичность нитрозоаминов сильно варьирует.

Некоторые нитрозоамины вызывают острые геморрагические деструктивные поражения в месте введения: раздражение органов дыхания, кожные высыпания (даже от паров), поражают конъюнктиву.

Вызывают угнетение кроветворения, изменения энергетических процессов в почках. Отмечаются случаи сенсибилизации животных к токсическому действию препаратов. Действие на кожу — от полного отсутствия раздражающего действия до резких деструктивных изменений.

Цианаты, изоцианаты и их тиоаналоги

Биологическое действие моно- и диизоцианатов обусловлено способностью NCO-группы вступать в реакцию с органическими соединениями. Острое действие тиоцианатов обусловлено образованием цианидов и блокадой ферментов дыхательной цепи.

Большинство веществ данной группы обладают выраженным раздражающим эффектом верхних дыхательных путей, кожи и слизистых оболочек глаз. Хорошо всасываются через кожу. Избирательно угнетают эритропоэз, действуют на центральную нервную систему, печень. Аллергены. Возможны тератогенный и эмбриотоксический эффекты. Выраженное местное действие на кожу.

Спирты

Одноатомные предельные спирты оказывают наркозоподобный эффект, который нарастает с увеличением числа атомов углерода до 5, а затем падает в связи с уменьшением летучести. Насыщение организма спиртами при ингаляции происходит медленно, а острое отравление практически невозможно. Обладают кумулятивным эффектом. Некоторые (например, метанол) обладают специфической токсичностью. Привыкание может сопровождаться развитием неспецифической повышенной сопротивляемости. Пары оказывают раздражающее действие на слизистые.

Одноатомные непредельные алифатические спирты — некрозогенные печеночные яды, обладают местным раздражающим действием.

Одноатомные спирты алициклического и ароматического ряда также обладают наркозоподобным, раздражающим и кожно-резорбтивным действием.

Двухатомные спирты малолетучи, поэтому ингаляционное отравление маловероятно. При попадании в желудок высокотоксичны: действуют на центральную нервную систему, почки, кровь

(гемолиз эритроцитов). Возможно канцерогенное действие, эмбриотоксический, гонадотоксический, мутагенный эффекты. Многоатомные спирты малотоксичны.

Галогенпроизводные спиртов жирного ряда оказывают наркотическое и раздражающее действие, нарушают обмен веществ. Фторированные спирты в основном умеренно токсичны, по характеру действия и параметрам токсичности близки к аналогичным нефторированным спиртам, но с более выраженным раздражающим эффектом. Отравление сопровождается сосудистыми расстройствами. Хлорпроизводные спиртов жирного ряда оказывают более выраженное раздражающее действие, чем фторированные спирты, содержащие несколько атомов хлора, малолетучие и малоопасные соединения.

Органические нитраты и нитриты

Клиника обусловлена способностью образовывать метгемоглобин в крови с последующим развитием гемической анемии, падением артериального давления, поражением сердечно-сосудистой системы. Не исключен наркотический эффект. Избирательно действуют на центральную нервную систему. Большинство веществ хорошо всасываются через кожу, обладают раздражающим действием.

Фенолы

Отличаются разнообразием: от практически нетоксичных до весьма токсичных. Некоторые одноатомные фенолы — сильные нейротоксины, поражают печень, почки, проникают через кожу. Высшие члены ряда в производственных условиях малоопасны. Многоатомные фенолы при длительном поступлении нарушают окислительное фосфорилирование и другие ферментативные процессы. Их токсичность зависит от строения, количества радикалов, от растворимости в воде и жирах.

Галогенопроизводные фенолов по характеру токсического действия подобны одноатомным фенолам, но раздражающий эффект у них более выражен.

Большинство фенолов раздражают кожу и слизистые. У некоторых обнаружено гонадотоксическое, эмбриотоксическое, а также канцерогенное действие.

Вызывают наркоз. Некоторые обладают гепато- и нефротоксическим действием. Раздражающее действие на кожу, слизистые оболочки глаз и на верхние дыхательные пути. При фторировании простых эфиров их наркотическое действие ослабевает. Некоторые фторсодержащие эфиры оказывают возбуждающее действие на центральную нервную систему. С усилением судорожного действия ослабляются или исчезают наркотические свойства.

Особенно сильное судорожное действие проявляют соединения, несущие атомы фтора у конечных атомов углерода.

Хлорпроизводные простых эфиров высокотоксичны (особенно с хлором в α -положении), обладают выраженным раздражающим действием, а также наркотическим и общетоксическим действием, вызывают дегенеративные изменения во внутренних органах.

В клинике отравления краун-эфирами преобладают угнетение дыхательных ферментов, гиперактивность, клонические судороги. При длительном воздействии — расстройство кровообращения, нарушение лейко- и эритропоэза в красном костном мозге. Отмечен эмбриотоксический эффект. Умеренное местно-раздражающее действие.

Альдегиды

В малых концентрациях изменяют метаболизм, а в высоких — вызывают нейротоксический эффект. Обладают раздражающим, наркотическим и общетоксическим действием. При увеличении числа углеродных атомов в молекуле алифатических альдегидов уменьшаются летучесть и растворимость — соответственно снижается раздражающее, но возрастает наркотическое действие. Раздражающее действие у непредельных альдегидов выражено в большей степени, чем у предельных. Способны кумулировать. Низшие члены ряда поражают преимущественно верхние дыхательные пути, высшие — глубокие, вызывая в тяжелых случаях отек легких. Для альдегидов жирного ряда характерно действие на сердечно-сосудистую систему. Ароматические альдегиды обладают менее выраженным наркотическим действием. Ненасыщенные альдегиды токсичнее насыщенных. Насыщенные альдегиды проявляют мутагенную активность, цитотоксическое действие. Некоторые проявляют канцерогенный эффект. Алифатические альдегиды обладают выраженным раздражающим действием на кожу и слизистые оболочки. С увеличением молекулярной массы местное действие ослабевает.

Наиболее сильное местное действие у ненасыщенных и галогензамещенных. Ароматические альдегиды обладают слабым местным действием.

Кетоны

Среди насыщенных алифатических кетонов большинство относится к летучим веществам, обладают наркотическим действием, поражают все отделы центральной нервной системы. Оказывают стимулирующее действие на дыхательный центр. Раздражающее и местное действие выражено слабо. Проникают через кожу. Обладают гонадотоксическим, эмбриотоксическим действием. Отдельные вещества обладают канцерогенным, мутагенным и тератогенным действием.

Ненасыщенные алифатические кетоны обладают раздражающим эффектом, попадая на кожу и слизистые, хорошо проникают через кожу, вызывая местные изменения. Наркотический эффект выражен слабее, чем у насыщенных, либо вообще не проявляется. Оказывают вредное воздействие на печень и почки.

Галогенпроизводные кетоны сильно раздражают слизистые оболочки верхних дыхательных путей и глаз. Бром- и йодпроизводные обладают большим слезоточивым эффектом, чем хлорпроизводные. При контакте с кожей вызывают дерматит и ожоги при воздействии отдельных веществ. Выявлены нарушения функций различных органов и систем (печень, почки, центральная нервная система). Некоторые вещества обладают гонадотоксическим, эмбриотоксическим и тератогенным эффектом.

Алициклические кетоны — наркотики с раздражающим действием. Вызывают политропный эффект. Ароматические кетоны также наркотики, с резким раздражающим эффектом, ингибиторы SH-групп. Описано мутагенное, эмбриотоксическое, сенсибилизирующее действие при отравлении некоторыми веществами данной группы. Многие соединения проникают через кожу, оказывая местное воздействие. Все соединения, относящиеся к ароматическим аминокетонам, — сильные метгемоглобинообразователи.

Хиноны и их производные

Токсичны даже в малых концентрациях. Вызывают поражение крови (анемизация, образование метгемоглобина), печени, нарушают обмен витаминов. Раздражают слизистые оболочки глаз и верхних дыхательных путей. Токсичность (по среднесмертельным дозам) снижается от бензо- к нафтохинонам. Производные

антрахинонов менее токсичны: введение в молекулу галогенов ослабляет токсическое действие антрахинонов. Отдельные вещества обладают сенсibiliзирующим эффектом, отдельные вещества проявляют канцерогенный эффект.

Ацетали и кетали

Наркотический эффект при вдыхании и поступлении через желудочно-кишечный тракт. Выраженный кожно-резорбтивный эффект. Возбуждение проявляется активацией двигательной активности, нарушением координации движений. Вызывают политропное действие. Оказывают в разной степени выраженности раздражающее и повреждающее действие на слизистые оболочки и кожу.

Оксимы

Характерны токсические свойства альдегидов, кетонов и аминов, являющихся продуктами их метаболизма. Слабые наркотики, раздражают слизистые оболочки глаз и кожу. Раздражающий эффект более выражен у галогенпроизводных оксимов. Имеются данные о метгемоглобинообразующих свойствах и мутагенной активности некоторых оксимов.

Пероксиды

Вызывают развитие гемолиза и метгемоглобинемии. Действуют на центральную нервную систему. Проникают через неповрежденную кожу. Обладают местно-раздражающим, эмбриотоксическим, гонадотропным, мутагенным, цитотоксическим действием. Обладают промоторным действием при химическом канцерогенезе.

Более подробно с действием соединений отдельных классов можно ознакомиться в справочнике «Вредные химические вещества», 1990—1998.

Биологическое действие вещества, прежде всего, объясняется наличием реакционноспособных групп в молекуле вещества, позволяющих данному соединению вступать в реакцию с химическим субстратом — эндогенным субстратом в организме. Биологическая активность химических веществ также в определенной степени зависит, как уже указывалось, от пространственного расположения замещающих радикалов в молекуле. По убывающей степени токсичности в ряду изомеров они располагаются как правило в следующем порядке: пара—мета—орто. Таким образом

изменяется токсичность изомеров нитрофенола, толуидина, хлорфенола, нитроанилина, нитробензола и др. Существенное влияние на токсичность неорганических веществ оказывают валентность и атомная масса элемента.

Все расширяющийся процесс синтеза новых химических соединений ставит вопрос о теоретическом обосновании и разработке методов определения их биологической активности и токсических эффектов на первых этапах синтеза химического вещества.

Реальная возможность использования экспрессных систем скрининга, тест-систем стала необходимостью для прогнозирования биологической активности химических веществ.

Разработка и применение скрининг-систем для оценки биологической активности позволит составить представление о характере токсических эффектов, системе его метаболизма, вероятных точках приложения. Спектр анализируемых параметров может быть либо ограничен, либо расширен в зависимости от целей и задач исследования, наличия объема известной информации, степени изученности аналогов или веществ, относящихся по своей структуре к одной группе химических соединений.

Установление порогового изменения ряда исследуемых показателей по единой системе позволит одновременно оценить силу токсического действия и избирательность влияния вещества на тот или иной показатель системы, составить представление о ключевых системах или ключевых ферментах, определить лимитирующей фактор, показатель интоксикации.

4. Выявление связи между строением вещества, токсичностью и характером действия яда

Все возрастающий поток новых химических соединений, поступающих в биосферу, представляет опасность для здоровья человека и требует радикального природоохранительного противодействия.

Для успешного решения этой задачи необходима информация о структуре, физико-химических свойствах веществ, их токсикологических характеристиках, количественных методах идентификации в биосфере и др.

Одной из ключевых проблем функционирования и успешной эксплуатации любой информационной системы является наличие однозначно формализованного поискового образа.

Наиболее универсальным идентификатором является сама структурная формула, но записанная по строго формализованным правилам.

Большая часть банков данных по экотоксикологии использует код Висвассера для четкого символьного кодирования фрагментов молекулы (1968).

Использование зависимостей «химическая структура—биологическое действие» может оказаться полезным: для расчета параметров хронической токсичности веществ; при выборе доз для проведения хронического токсикологического эксперимента; для проверки надежности ранее установленных нормативов. Можно ожидать, что совершенствование этого направления исследований позволит предсказывать такие виды биологических эффектов, как канцерогенность, мутагенность и органотоксичность, только на основании химической структуры веществ. Решение этого вопроса будет иметь большое экономическое значение, поскольку обоснованный прогноз отдаленных эффектов действия вещества явится предпосылкой для отказа от проведения тех или иных дорогостоящих экспериментов.

В настоящее время для коррекции с биологической активностью применяется все большее число констант и показателей. Кроме наиболее распространенных констант Ханча, Гаммета и Тафта, коэффициентов распределения октанол/вода исследователи используют такие показатели, как молекулярная рефракция, индуктивность, резонанс, паракор, хроматографическая константа, восстановленный потенциал, характеристики адсорбционного состояния веществ, способность к образованию водородных связей и др.

В прогнозировании биологического действия веществ по изменениям химической структуры можно выделить три основных направления:

- 1) изучение биологической активности веществ на основе констант, характеризующих гидрофобные, электронные и стерические свойства веществ (метод Ханча);

- 2) выявление биологической активности веществ на основе аддитивных моделей (метод Фри—Вильсона);

- 3) использование для оценки биологической активности веществ квантово-механических расчетов.

Для изучения количественных зависимостей «химическая структура—биологическая активность» наиболее широко применяется метод, предложенный Ханчем. Метод Ханча дает возможность с большей точностью предсказать токсическое действие органических соединений.

Огромное значение имело создание Гамметом корреляционного уравнения, позволяющего определять величину электронных влияний заместителей на скорость химических реакций для серий родственных химических соединений, имеющих общее ароматическое ядро и различающихся только характером и положением групп-заместителей. Важной составляющей уравнения является константа σ , характеризующая электронное влияние заместителя на ядро и реакционный центр молекулы.

Известно, что биологическая активность в пределах близких по структуре химических соединений определяется суммой гидрофобных, электронных и стерических свойств молекул и может быть предсказана по коэффициентам распределения октанол/вода, электронным и стерическим константам. С помощью этих параметров в настоящее время описано уже около 2000 зависимостей «химическая структура—биологическая активность» для 2000 органических соединений.

На основе зависимостей «структура — активность» могут быть предсказаны такие виды биологических эффектов, как антимикробная активность химических препаратов и антибиотиков; фунгицидная, пестицидная и гербицидная активность различных органических соединений. Особый интерес представляет возможность использования метода Ханча для предсказания канцерогенного действия веществ.

Метод корреляции биологического действия веществ с их химической структурой, разработанный Ханчем, позволяет очень точно прогнозировать активность ранее не изученных и не синтезированных соединений.

Редко бывает, что все интересующие нас соединения синтезируются и испытываются. Любая интерпретация взаимосвязи между структурой и активностью должна охватывать недостающие данные, а также изменения в имеющихся данных.

Математическая модель Фри—Вильсона основана на допущении, что в пределах серии структурных аналогов каждая из групп-заместителей вносит определенный вклад в общую активность молекулы; причем эти вклады аддитивны. Общая биологическая активность химического соединения является функцией суммы индивидуальных вкладов в активность каждой из групп-заместителей и может быть рассчитана по уравнению.

На эту схему нельзя смотреть как на средство идентификации лучшего, единственного соединения. Следует ожидать, что на основании данных более длинных рядов аналогов можно будет предложить несколько нужных заместителей в более чем одной позиции.

На основании некоторых решений можно будет предложить не-проверенные заместители в качестве хороших ведущих соединений.

Эмпирические константы модели Фри-Вильсона объединяют в себе эффекты таких важных факторов, как гидрофобность, постоянные и электронные свойства молекул. Поэтому константы, рассчитанные для одной серии аналогов, не могут быть использованы при изучении других серий веществ, отличающихся по типу биологического действия.

Квантово-механические методы, используемые для предсказания биологической активности веществ, можно разделить на три основные группы:

- 1) методы, основанные на молекулярно-орбитальных расчетах;
- 2) методы, основанные на определении тождественности молекул;

- 3) методы, в основе которых лежит расчет молекулярной связи.

В настоящее время в качестве параметров для корреляции с биологической активностью все более часто используются расчетные характеристики молекулярных орбиталей; электронная плотность, энергия высшей занятой и низкой свободной молекулярной орбитали, распределение заряда по атомам и фрагментам молекулы и др. Эти величины входят в качестве независимых переменных в уравнения регрессии, позволяющие установить, каким образом изменения электронной структуры молекул влияют на активность химических соединений.

Один из подходов к использованию квантово-механических расчетов для описания биологической активности веществ связан с анализом молекулярной структуры по количеству и виду атомов, их взаимному расположению, типу связей. Этот подход основан на принципах топологии и назван авторами методом молекулярной связи.

Принцип метода заключается в разделении скелетной формулы молекулы вещества на определенные структурные единицы, для каждой из которых вычисляется свой «индекс связи». Затем по сумме индексов структурных единиц рассчитывают суммарный индекс молекулярной связи для данного вещества и используют его для корреляции с биологической активностью.

В.Г. Ковязин (1987) рекомендует использовать автоматизированную систему для прогноза опасности, ОБУВ и характера токсического действия органических веществ по их структурным фрагментам.

Используя материалы и результаты, полученные при индикации веществ по скрининговой тест-системе, можно получить выраженный экономический эффект при проведении исследований по гигиеническому регламентированию веществ по полной программе при установлении уровней ПДК для различных сред: воды, воздуха; конкретизировать направление исследований.

Помимо этого, знание характера биологического действия и токсических эффектов может составить основу для ускорения разработки мер первой помощи и терапии острых отравлений как в условиях эксперимента, так и для условий производства и применения исследуемого вещества, составить представление о вероятном характере ожидаемой патологии и создать основу для разработки современных рациональных мер и способов профилактики профессиональных заболеваний у контингента лиц, имеющих производственный контакт с данным химическим веществом.

Система индикации биологических свойств химических агентов может быть использована при тестировании загрязнения различных объектов окружающей среды, а также для определения присутствия вредных веществ в биологических средах организма (кровь, моча, слюна и т.д.)

В процессе разработки тест-системы для индикации новых химических агентов можно исследовать их взаимодействия на нескольких уровнях: в опытах *in vitro* — воздействие на ряд ферментативных показателей, исследование на уровне культур клеток, исследование на целостном организме, т.е. на организменном, клеточном и субклеточном уровнях.

5. Прогнозирование величин предельно допустимых концентраций (ПДК) и ориентировочных безопасных уровней воздействия (ОБУВ) для разных сред

Прогнозирование ориентировочных величин ПДК (ОБУВ) идет в основном по двум направлениям: по физико-химическим характеристикам или экспресс-методом с предварительным определением ряда параметров (DL_{50} , SL_{50} , порога острого действия и т.д.), от которых также расчетным путем осуществляется переход к ПДК вредных веществ. Более перспективны экспрессные методы, так как они вносят биологическую поправку к расчетам.

К настоящему времени накоплен достаточно большой материал по расчетному нормированию вредных веществ в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе и воде водоемов. В основу большинства расчетных экспрессных методов установления ПДК

положен принцип выявления корреляционных зависимостей между установленными величинами гигиенических нормативов и различными физико-химическими свойствами и параметрами токсикометрии.

Расчетные методы установления гигиенических нормативов можно разделить на три группы:

- 1) на основании физико-химической характеристики вещества;
- 2) обоснование безвредных уровней вещества на основании параметров токсикометрии, установленных в краткосрочных экспериментах;
- 3) на основании ПДК, установленных в других объектах окружающей среды.

Естественно, что расчетные методы не могут полностью заменить экспериментальное обоснование ПДК по полной программе, особенно для веществ, обладающих специфическими эффектами и отдаленными эффектами действия (аллергическим, эмбриотоксическим, мутагенным и др.).

Предварительную токсикологическую оценку с математическим прогнозированием ПДК можно рассматривать как одну из действенных мер ликвидации несоответствия между различными возможностями медицинских ведомств по обоснованию ПДК и потребностями химических ведомств в выполнении работ такого плана. Это позволяет направлять основные усилия на более глубокое и обстоятельное изучение веществ, широко внедряемых в производство и применение.

Оперативность токсиколого-гигиенического заключения позволяет технологам своевременно отказаться от внедрения высокотоксичных и опасных химических веществ и сосредоточить усилия на поиски менее токсичных и опасных. Это в свою очередь в дальнейшем дает большой экономический эффект, поскольку избавит от необоснованных затрат на обеспечение безопасных условий труда с высокотоксичными и опасными продуктами, так как могут быть найдены соответствующие техническим требованиям менее токсичные и опасные вещества.

Первые исследования в этом направлении относились к регламентированным величинам в области воздушной среды рабочей зоны (Е.И. Люблина, А.А. Голубев, 1967), затем появились работы, касающиеся воды (А.А. Голубев, В.Г. Субботин, 1970), атмосферного воздуха (Ю.А. Кротов, 1971), продуктов питания (А.П. Шицкова и соавт., 1973; Е.И. Спыну, Л.Н. Иванова, 1977) и почвы (1982).

Для обоснования ОБУВ необходим целенаправленный подбор формул, выбор наиболее подходящих исходных показателей, проведение адекватных токсикометрических исследований. ОБУВ устанавливается на период, предшествующий проектированию производства (для условий опытных и полузавершенных установок).

При установлении ОБУВ обязательно наличие химического метода анализа. Методы контроля ОБУВ в воздухе рабочей зоны разрабатываются в соответствии с требованиями ГОСТ 12.1.005-76 ССБТ Воздух рабочей зоны. Общие санитарно-гигиенические требования.

Издан ряд методических рекомендаций и указаний по установлению ОБУВ для разных сред, например:

1. Методические указания по применению расчетных и экспресс-экспериментальных методов при гигиеническом нормировании химических соединений в воде водных объектов. М., 1979.

2. Методические указания по установлению ориентировочных безопасных уровней воздействия (ОБУВ), загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест. М., 1982. 14 с.

3. Методические указания по установлению ориентировочных безопасных уровней воздействия в воздухе рабочей зоны. М., 1985. 34 с.

Несколько затрудняет излишнее количество предложенных формул для расчета ПДК.

Ниже приводим ряд наиболее часто используемых и рекомендованных к применению в разных средах расчетных формул.

5.1. Воздух рабочей зоны

Формулы для расчета ОБУВ химических соединений в воздушной среде рабочей зоны выведены методом регрессионного анализа. Узаконенные ПДК_{р.з.} сопоставлялись с различными физико-химическими свойствами и показателями токсичности веществ.

Первоначально для разнообразных летучих органических соединений сугубо ориентировочные ОБУВ_{р.з.} были рекомендованы по уравнениям, используя величину молекулярной массы, температуры кипения или плавления, плотности, показателем преломления и др. (15–19).

$$\lg \text{ОБУВ}_{р.з.} = 0,40 - 0,01M + \lg M; \quad (15)$$

$$\lg \text{ОБУВ}_{р.з.} = 0,6 - 0,01 t^{\circ} \text{кип.} + \lg M; \quad (16)$$

$$\lg \text{ОБУВ}_{р.з.} = -1,2 - 0,012 t^{\circ} \text{пл.} + \lg M; \quad (17)$$

$$\lg \text{ОБУВ}_{р.з.} = 1,6 - 2,2 d + \lg M; \quad (18)$$

$$\lg \text{ОБУВ}_{р.з.} = 14,2 - 10nd + \lg M. \quad (19)$$

Следует отметить, что производить расчеты по формулам (15–19) можно лишь для тех органических веществ, физико-химические константы которых укладываются в следующие границы:

- молекулярная масса (M) — от 30 до 300;
- плотность (d , г/см³) — от 0,6 до 2,0;
- температура кипения ($t^{\circ}\text{кип.}$, °C) — от –100 до + 300;
- температура плавления ($t^{\circ}\text{пл.}$, °C) — от –190 до +180;
- показатель преломления (nd) — от 1,3 до 1,6.

Для получения более достоверных результатов необходимо провести расчет по нескольким показателям, а затем найти среднее логарифмическое значение ОБУВ_{р.з.} Кроме того, к уравнениям (15–19) Люблина Е.И. и Голубев А.А. (1967) рекомендовали поправки на химическое строение веществ: для веществ, оказывающих преимущественно неспецифическое действие, поправки имеют знаки (+), а для веществ с выраженным специфическим действием — знак (–) (табл. 3.2).

Таблица 3.2

Поправки к ОБУВ в воздухе рабочей зоны, зависящие от химического строения вещества

Характеристика групп соединений	Величина поправки
Насыщенные алифатические углеводороды	+0,5
Насыщенные кетоны, спирты, простые и сложные эфиры жирного ряда	+0,5
Углеводороды циклические насыщенные и с бензольным кольцом (за исключением бензола и первых членов гомологического ряда)	+0,5
Соединения с тройной связью в прямой цепи	–0,5
Амины жирного ряда	–1,0
Анилин и его производные	–1,0
Ангидриды кислот	–1,0
Циклические соединения, содержащие в боковой цепи группу NO ₂	–1,0
Соединения с группой ONO ₂ в прямой цепи	–1,0
Наличие двойной или тройной связи вместе с активным элементом или группой (Cl, Br, F, NO ₂ , OH)	–1,0
Вещества, содержащие эпоксигруппу	–1,5
Фосфорорганические соединения	–1,5
Альдегиды	–1,5
Соединения, отщепляющие группу CN	–2,0

Поправки к ОБУВ в воздухе рабочей зоны, зависящие от химического строения вещества, см. в табл. 3.2.

После проведения токсикологических исследований и установления $ДЛ_{50}$, $СЛ_{50}$, Lim_{ac} и других параметров токсикометрии расчет величины ОБУВ проводят по ниже приведенным уравнениям.

Для органических веществ, присутствующих в воздухе в виде паров, определение проводят по уравнениям (20–22).

$$ОБУВ = 0,5 \lg Lim_{ac} + 0,49 \lg СЛ_{50} - 0,83; \quad (20)$$

$$ОБУВ = 0,49 \lg ДЛ_{50} + 0,63 \lg Lim_{ac} - 2,29; \quad (21)$$

$$ОБУВ = 0,39 \lg Lim_{ac} + 0,41 \lg СЛ_{50} + 0,36 \lg ДЛ_{50} - 2,61. \quad (22)$$

Для веществ, обладающих неизбирательным раздражающим действием ($Z \leq 1$), расчет ОБУВ возможен по уравнениям (23–24):

$$ОБУВ = 0,92 \lg Lim_{ir}^{kc} - 1,22; \quad (23)$$

$$ОБУВ = 0,99 \lg Lim_{ir} - 0,756. \quad (24)$$

Определение Lim_{ir} для белых крыс и человека проводят в соответствии с методическими указаниями «К постановке исследований по изучению раздражающих свойств и обоснованных ПДК избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны».

Поправки на выраженность кумулятивного действия целесообразно использовать в тех случаях, когда есть основание полагать, что величина коэффициента кумуляции оказывает влияние на значение ОБУВ (аналогия с ранее нормированными структурно близкими соединениями).

Для расчета ОБУВр.з. высококипящих органических соединений (в частности пестицидов), поступающих в воздушную среду рабочей зоны в виде аэрозолей, следует применять уравнение, опирающееся на $ДЛ_{50}$ для мышей и крыс при введении испытуемых веществ через рот:

$$\lg ОБУВр.з. = \lg ДЛ_{50} - 3,1 + \lg M \quad (25)$$

или в упрощенном виде:

$$ОБУВр.з. = 0,0008 ДЛ_{50}. \quad (26)$$

При расчете ОБУВр.з. неорганических газов и паров можно воспользоваться формулой, опирающейся на $ЛК_{50}$:

$$\lg ОБУВр.з. = \lg ЛК_{50} + 0,4 + \lg M \quad (27)$$

или в упрощенном виде:

$$ОБУВр.з. = 2,52 ЛК_{50}. \quad (28)$$

Для пестицидов всех групп расчет ОБУВр.з. можно производить по следующим уравнениям:

$$\lg \text{ОБУВр.з.} = 0,58 \lg \text{ДЛ}_{50}^{\kappa} - 1,96; \quad (29)$$

$$\lg \text{ОБУВр.з.} = 0,47 \lg \text{ДЛ}_{50} + 0,1 \lg \text{ДЛ}_{50}^{\kappa} - 2,02; \quad (30)$$

$$\lg \text{ОБУВр.з.} = 0,52 \lg \text{ДЛ}_{50} + 0,04 K_{\kappa} - 2,13; \quad (31)$$

$$\lg \text{ОБУВр.з.} = 0,46 \lg \text{ДЛ}_{50} + 0,06 \lg \text{ДЛ}_{50}^{\kappa} + 0,04 K_{\kappa} - 2,12. \quad (32)$$

Исходными показателями эти уравнения предусматривают ДЛ_{50} при введении в желудок, СК_{50} , для мышей, крыс (экспозиция соответственно 2 и 4 часа), ДЛ_{50}^{κ} при нанесении на кожу и коэффициент кумуляции (K_{κ}).

Расчет ОБУВр.з. для фосфорорганических пестицидов по уравнениям:

$$\lg \text{ОБУВр.з.} = 0,52 \lg \text{ДЛ}_{50} - 1,6; \quad (33)$$

$$\lg \text{ОБУВр.з.} = 0,3 \lg \text{ДЛ}_{50} + 0,25 \lg \text{ДЛ}_{50}^{\kappa} - 1,93; \quad (34)$$

$$\lg \text{ОБУВр.з.} = 0,46 \lg \text{ДЛ}_{50} + 0,4 K_{\kappa} - 1,89; \quad (35)$$

$$\lg \text{ОБУВр.з.} = 0,28 \lg \text{ДЛ}_{50} + 0,24 \lg \text{ДЛ}_{50}^{\kappa} + 0,035 K_{\kappa} - 2,09. \quad (36)$$

Для высокотоксичных и высоколетучих фосфорорганических пестицидов рекомендуются уравнения:

$$\lg \text{ОБУВр.з.} = 0,47 \lg \text{СК}_{50} - 1,36; \quad (37)$$

$$\lg \text{ОБУВр.з.} = 0,38 \lg \text{СК}_{50} + 0,035 K_{\kappa} - 1,47; \quad (38)$$

$$\lg \text{ОБУВр.з.} = 0,74 \lg \text{Lim}_{\text{ac}} - 0,74; \quad (39);$$

$$\lg \text{ОБУВр.з.} = 0,15 \lg \text{Lim}_{\text{ac}} + 0,79 \lg \text{Lim}_{\text{ch}} - 0,69. \quad (40)$$

$\lg \text{Lim}_{\text{ch}}$ рассчитывается по уравнению:

$$\lg \text{Lim}_{\text{ch}} = 0,52 \lg \text{Lim}_{\text{ac}} + 0,09 K_{\kappa} - 0,88. \quad (41)$$

Расчет ОБУВр.з. для органических пестицидов по уравнениям:

$$\lg \text{ОБУВр.з.} = 0,97 \lg \text{ДЛ}_{50} - 3,06; \quad (42)$$

$$\lg \text{ОБУВр.з.} = 0,74 \lg \text{ДЛ}_{50} + 0,22 \lg \text{ДЛ}_{50}^{\kappa} - 3,13; \quad (43)$$

$$\lg \text{ОБУВр.з.} = 0,9 \lg \text{ДЛ}_{50} + 0,06 K_{\kappa} - 3,21; \quad (44)$$

$$\lg \text{ОБУВр.з.} = 0,77 \lg \text{ДЛ}_{50} + 0,12 \lg \text{ДЛ}_{50}^{\kappa} + 0,06 K_{\kappa} - 3,25. \quad (45)$$

Для пестицидов — производных карбамидовой, тио- и дитиокарбаминовой кислот — по уравнениям:

$$\lg \text{ОБУВр.з.} = 0,2 \lg \text{ДЛ}_{50} - 0,81; \quad (46)$$

$$\lg \text{ОБУВр.з.} = 0,01 \lg \text{ДЛ}_{50} + 0,28 \lg \text{ДЛ}_{50}^{\kappa} - 1,18; \quad (47)$$

$$\lg \text{ОБУВр.з.} = 0,14 \lg \text{ДЛ}_{50} + 0,02 K_k - 0,81; \quad (48)$$

$$\lg \text{ОБУВр.з.} = 0,12 \lg \text{ДЛ}_{50} + 0,23 \lg \text{ДЛ}_{50}^k + 0,013 K_k + 0,013. \quad (49)$$

Ю.С. Каган, Л.М. Сасинович, Г.И. Овсёенко (1972) провели корреляционный анализ показателей токсичности и кумуляции пестицидов с уже установленной ПДК в воздухе рабочей зоны. По первой формуле можно ориентировочно определить величину ПДК при наличии сведений о ДЛ_{50} и коэффициента кумуляции (50).

$\text{ПДК в мг/м}^3 = 0,07 - 0,5 \cdot 10^{-4} \text{ДЛ}_{50} \text{ в мг/кг} - 0,75 \cdot 10^{-2} \cdot \text{коэф. кумуля-}$
 $\text{ции} - 0,1 \cdot 10^{-6} \cdot \text{ДЛ}_{50} \text{ в мг/кг} + 0,2 \cdot 10^{-3} \text{ДЛ}_{50} \text{ в мг/кг, коэф. кумуляции. (50)}$

По второй формуле (51) можно определить ПДК при известной ДЛ_{50} , коэффициенте кумуляции и Lim_{ch} , т.е. с учетом показателей острой и хронической токсичности и кумуляции:

$$\text{ПДК в мг/м}^3 = 0,168 - 0,7 \cdot 10^{-3} \cdot X_1 + 0,078 X_2 - 0,03 X_3 + \\ + 0,3 \cdot 10^{-4} X_1 X_2 + 0,2 \cdot 10^{-3} X_1 X_3 - 0,38 \cdot 10^{-2} X_2. \quad (51)$$

Расчеты ОБУВр.з., опирающиеся на значения биологической активности химических связей нормируемых соединений, дают достаточно точные результаты и для некоторых соединений не уступают по точности расчетам, основанным на данных токсикометрии.

Определение ОБУВр.з. продуктов микробиологического синтеза, обладающих сенсibiliзирующими свойствами, проводятся по уравнениям:

$$\text{ОБУВр.з.} = 0,3 \lg \text{ДЛ}_{50} + 0,9 \lg \text{Lim}_{\text{ac}} - 1,66 \text{ мг/м}^3. \quad (52)$$

Определение Lim_{ac} продуктов микробиологического синтеза проводится в соответствии с «Методическими указаниями к постановке исследований для обоснования ПДК гидролитических ферментных препаратов микробиологического синтеза в воздухе рабочей зоны» (1981).

Определение ОБУВр.з. веществ, для которых установлены ПДК в атмосферном воздухе населенных мест или в воде водоемов санитарно-бытового водопользования проводятся, по уравнениям:

$$\text{ОБУВр.з.} = (-1,69 + 0,481 \text{ПДК}_{\text{м.р.}})^2; \quad (53)$$

$$\text{ОБУВр.з.} = (-1,68 + 1,53 \sqrt{\text{ПДК}_{\text{с.с.}}})^2; \quad (54)$$

$$\text{ОБУВр.з.} = -13 + 97 \text{ ПДК (мг/л) (при ПДК}_{\text{в}} \geq 0,15); \quad (55)$$

$$\text{ОБУВр.з.} = (0,499 + 4,45 \sqrt{\text{ПДК в (мг/л)}})^2 \quad (56)$$

Определение ОБУВр.з. органических веществ, обладающих раздражающими свойствами, проводятся по уравнениям:

$$\text{ОБУВр.з.} = 2,09 + 1,03 \lg \text{ПДКс.с.}; \quad (57)$$

$$\text{ОБУВр.з.} = 1,56 + 47,9 \text{ ПДКм.р.} \quad (58)$$

Параллельно с установлением ОБУВ должны разрабатываться методы их контроля в воздухе рабочей зоны в соответствии с требованиями методических указаний по общим требованиям к методам контроля вредных веществ в воздухе и биосредах.

5.2. Атмосферный воздух

Существующий в настоящее время принцип нормирования атмосферных загрязнений предусматривает в первую очередь двух типов ПДК — максимально разовых и среднесуточных. Расчет максимально разовых ПДК опирается на значение порогов рефлекторного действия, среднесуточные концентрации упираются главным образом на пороги резорбтивного действия. В том случае, когда порог токсического действия оказывается менее чувствительным, чем порог рефлекторный, ведущим при обосновании среднесуточных ПДК является порог рефлекторного воздействия. В подобных случаях среднесуточные и максимально разовые ПДК совпадают.

Методические указания по установлению ориентировочных безопасных уровней воздействия (ОБУВ) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест (1982) предусматривают ОБУВ как государственный гигиенический регламент максимального допустимого содержания загрязняющего вещества в атмосферном воздухе. Расчет ОБУВ проводится по параметрам токсикометрии и/или по физико-химическим свойствам вещества. Наибольшее приближение расчетных ориентировочных ПДК к экспериментально обоснованным отмечается тогда, когда за исходную величину принимается значение экспериментально обоснованной ПДК в воздухе рабочей зоны этого же соединения. Определение ориентировочных максимально разовых (м.р.) и среднесуточных (с.с.) ПДК газов и паров органических соединений можно рассчитывать по следующим уравнениям:

$$\lg \text{ПДКм.р.} = -1,78 + \lg \text{ПДКр.з.}; \quad (59)$$

$$\lg \text{ПДКс.с.} = -2,00 + 0,86 \lg \text{ПДКр.з.} \quad (60)$$

По с.с. ПДК в атмосферном воздухе можно определять ПДКр.з. и ПДКм.р. и наоборот.

Установлена очень тесная связь между максимально разовой и среднесуточной ПДК, что позволило разработать уравнение для математического прогнозирования ПДК в атмосферном воздухе населенных пунктов.

$$\lg \text{ПДКр.з} = 2,32 + 1,16 \lg \text{ПДКс.с.}, \quad (61)$$

$$\lg \text{ПДКм.р.} = 0,54 + 1,16 \lg \text{ПДКс.с.}, \quad (62)$$

$$\lg \text{ПДКс.с.} = 0,47 + 0,86 \lg \text{ПДКм.р.} \quad (63)$$

Предложены также уравнения по показателям токсичности в острых опытах и некоторым физико-химическим константам. При этом лучшее приближение расчетных ориентировочных ПДК к экспериментально обоснованным величинам дают уравнения, которые учитывают показатели ингаляционной токсичности:

$$\lg \text{ПДКс.с.} = -3,16 + 1,72 \lg \text{СЛ}_{50}, \quad (64)$$

$$\lg \text{ПДКс.с.} = -6,00 + 1,50 \lg \text{ДЛ}_{50}; \quad (65)$$

$$\lg \text{ПДКм.р.} = -2,08 + 1,02 \lg \text{СЛ}_{50}, \quad (66)$$

$$\lg \text{ПДКм.р.} = -5,73 + 1,39 \lg \text{ДЛ}_{50}; \quad (67)$$

$$\lg \text{ПДКс.с.} = 0,5 - 0,013 t^{\circ}\text{кип}. \quad (68)$$

В результате математического анализа Ю.А. Кротовым (1971) были выявлены корреляционные связи между порогами обонятельного ощущения, световой чувствительности глаза, биологической активности коры головного мозга и экспериментально обоснованными максимально разовыми ПДК.

Ю.А. Кротовым были выведены также надежные уравнения и для ориентировочного определения среднесуточных ПДК с учетом различных показателей токсичности (СЛ_{50} и ДЛ_{50}). Причем наибольшее приближение достигается при расчете ПДК одновременно по двум показателям.

Применение нашли также формулы для расчета ОБУВ атмосферного воздуха для отдельных классов химического соединения.

Ориентировочные величины ПДК (ОБУВ) для атмосферного воздуха можно прогнозировать также в зависимости от класса опасности вещества.

Для веществ 1 класса опасности:

$$\lg \text{ОБУВ} = -0,641 + 1,35 \lg \text{ПДКр.з.} \quad (69)$$

Для веществ 2 класса опасности:

$$\lg \text{ОБУВ} = -1,99 + 0,1 \lg \text{ПДКр.з. (мг/м}^3\text{)}. \quad (70)$$

Для веществ 3 класса опасности:

$$\text{ОБУВ} = -0,00599 + 0,0115 \lg \text{ПДКр.з. (мг/м}^3\text{)} \quad (71)$$

при $\text{ПДКр.з.} \geq 2 \text{ мг/м}^3$.

$$\text{ОБУВ} = 0,0218 + 0,00772 \lg \text{ПДК р.з. (мг/м}^3\text{)} \quad (72)$$

при $\text{ПДКр.з.} < 2 \text{ мг/м}^3$.

Для веществ 4 класса опасности:

$$\text{ОБУВ} = (0,112 + 0,0649\sqrt{\text{ПДКр.з. (мг/м}^3\text{)}}). \quad (73)$$

Подчеркивается применение данного подхода для прогноза токсичности и опасности вновь синтезируемых химических веществ и для предсказания безвредных уровней путем применения формул, включая параметры острой токсичности. Метод мало пригоден для нормирования веществ, обладающих специфическим воздействием (канцерогенный, мутагенный эффекты и т.д.) (Тепикина Л.А., 1984).

5.3. Вода водоемов санитарно-бытового водопользования

Схема этапного нормирования химических веществ предусматривает использование расчетных уравнений на всех этапах исследования. Вместе с тем остается актуальной проблема совершенствования расчетных приемов прогнозирования токсичности и опасности веществ. Достоверность прогноза максимально недействующих доз веществ существенно повышается при сочетании физико-химических и известных токсикологических параметров (Жолдакова З.И., 1984). Обосновано использование результатов острых опытов для прогнозирования хронической токсичности веществ. Для расчета величины максимально недействующей дозы используют величины ДЛ_{50} и ЕТ_{50} (среднее время гибели животных от среднесмертельной дозы вещества, характеризующие кумулятивность веществ). Отмечена перспективность использования данных методов для гигиенического нормирования в воде химических веществ, загрязняющих окружающую среду и представляющих потенциальную опасность для здоровья населения.

При вычислении ОБУВ и ПДК веществ в воде используются следующие группы параметров и констант:

1. Физико-химические свойства веществ;
2. Квантово-химические параметры;
3. Показатели токсичности;

4. Предельно допустимые концентрации веществ, разработанные для других объектов окружающей среды;
5. Токсичность для культуры клеток;
6. Токсичность для гидробионтов;
7. Безопасные уровни концентрации вещества, разработанные в других странах.

В настоящее время расчетный метод прогнозирования ПДК в воде водоемов можно распространять на те вещества, для которых есть убедительные основания полагать лимитирующим санитарно-токсикологический показатель вредности. Если же приходится предполагать иные лимитирующие показатели вредности (органолептический, общесанитарный), то возникает необходимость постановки соответствующих экспериментов. Заключение в таких случаях возможно только после сопоставления расчетной ПДК по параметрам острой токсичности или физико-химическим константам с результатами изучения влияния веществ на санитарный режим водоемов и с показателями органолептических свойств. Г.Н. Красовский (1969), имея в виду отмеченные здесь обстоятельства, предложил уравнения для расчета не ПДК, а максимально недействующей дозы (МНД, мг/кг). На основании МНД с учетом массы тела человека и суточного потребления воды определяется МНК (максимально недействующая концентрация, мг/л).

$\text{МНК} = \text{МНД} \cdot 60 \text{ (масса тела человека)} : 3 \text{ (суточное потребление воды)}.$

Учитывая коэффициент пересчета, который равен 20 ОДУв, можно рассчитать при умножении МНД на 20. Значение МНД Г.Н. Красовский (1969) рассматривает как вероятностный показатель определения ПДК в воде водоемов с учетом влияния на органолептические свойства воды и санитарный режим водоемов.

$$\lg \text{МНД мг/кг} = 0,60 \lg \text{ПДК}_{\text{р.з.}} - 1,31; \quad (74)$$

$$\lg \text{МНД мг/кг} = 0,45 \lg \text{СЛ}_{50} - 1,55; \quad (75)$$

$$\lg \text{МНД мг/кг} = 0,64 \lg \text{ПДК}_{\text{с.с.}} + 0,08; \quad (76)$$

$$\lg \text{МНД мг/кг} = 0,9 \lg \text{ДЛ}_{50} - 3,60. \quad (77)$$

Для определения ПДК органических соединений в воде водоемов рекомендованы также уравнения по параметрам острой токсичности и некоторым физико-химическим константам. Наилучшее приближение ориентировочных ПДК к экспериментально обоснованным дают расчеты по показателям токсичности.

С учетом острой токсичности и кумулятивных свойств вещества можно с большей надежностью прогнозировать МНД вещества в хроническом эксперименте по гигиеническому нормированию вредных веществ в воде водоемов, пользуясь шкалой, предложенной Г.Н. Красовским (1972):

$$\text{МНД для сверхкумулятивных веществ } \frac{ДЛ_{50}}{100\ 000}; \quad (78)$$

$$\text{МНД для среднечумулятивных веществ } \frac{ДЛ_{50}}{10000}; \quad (79)$$

$$\text{МНД для малочумулятивных веществ } \frac{ДЛ_{50}}{1000}. \quad (80)$$

Практическое использование предложенных уравнений особенно целесообразно для более обоснованного выбора доз в хроническом эксперименте.

Е.И. Спыну и Л.Н. Иванова (1977) предложили формулы для расчета ПДК в воде (ПДКв.в.) по органолептическому лимитирующему показателю вредности только для пестицидов по наиболее доступным физико-химическим параметрам этих веществ (молекулярная масса — М; температура кипения — $t^{\circ}\text{кип.}$; температура плавления — $t^{\circ}\text{пл.}$):

$$\lg \text{ПДКв.в. (мг/л)} = -0,11 \lg M + \lg t^{\circ}\text{пл.} (^{\circ}\text{C}) - 2,6; \quad (81)$$

$$\lg \text{ПДКв.в. (мг/л)} = -3,3 \lg M + 0,22 \lg t^{\circ}\text{кип.} (^{\circ}\text{C}) + 6,2. \quad (82)$$

Ряд формул для расчета МНД рекомендован для отдельных классов соединений.

5.4. Почва

В основу нормирования содержания пестицидов в почве положен учет перехода в биологических цепях: почва—растение—человек; почва—атмосферный воздух—человек. В средах, контактирующих с почвой, не должны создаваться концентрации, превышающие предельно допустимые. Расчетные величины ПДК для почвы проводятся в настоящее время для пестицидов. Эти величины устанавливаются для тех препаратов, которые находятся на стадии государственных испытаний, а также для пестицидов, допущенных к опытно-производственному применению, когда ПДК почвы для них еще не обоснованы или экспериментальное обоснование для них проводить нецелесообразно (ограниченный

объем применения, малая — менее 2 месяцев — стойкость в почве и др.). Обязательным условием утверждения ПДК для почвы является наличие метода химического контроля остаточных количеств пестицидов в почве.

Расчет ориентировочных величин ПДК почвы проводится на основе предельно допустимых концентраций соответствующего пестицида в овощах или плодовых культурах по следующей формуле:

$$\text{ОБУВ}_{\text{почва}} = 1,23 + 0,48 \lg \text{ПДК}_{\text{продукта}}. \quad (83)$$

Если для овощных и плодовых культур установлено несколько нормативов, то в расчет берется минимальное значение. Когда содержание остаточных количеств пестицидов в растениях не допускается, для расчета берется величина чувствительности утвержденного метода определения данного препарата в растениях. Уравнение (83) позволяет рассчитывать ОБУВ_{почва} при величине ПДК_{продукта} или чувствительности метода определения, начиная от 0,003 мг/кг.

Если после установления ПДК препарата в пищевых продуктах были выявлены отдаленные эффекты его действия (эмбриотоксичность, мутагенность, канцерогенность), необходимо вводить в расчет коэффициент запаса, в котором учитывается степень выраженности отдаленных эффектов и данные о фактическом загрязнении почв остаточными количествами препарата.

5.5. Пищевые продукты

Предложены формулы расчета допустимых остаточных количеств (ДОК) химических веществ в продуктах питания. При этом необходимо помнить, что полученное ДОК вещества не должно влиять на органолептические показатели и пищевую ценность продукта.

Ю.С. Каган и соавт. (1971) предлагали рассчитывать ДОК пестицидов по параметрам токсичности (ЛД_{50}):

$$\text{ДОК (мг/кг)} = 0,13 \cdot 10^{-2} \text{ЛД}_{50} \text{ (мг/кг)} + 0,76. \quad (84)$$

А.П. Шицкова и соавт. (1973) рекомендуют определять ДОК (в мг/кг) по величине экспериментально установленного гигиенического норматива в воде (мг/л) для разных классов (фосфор- и хлорорганических) химических веществ.

Расчетные значения допустимого содержания пестицидов в продуктах питания дают сугубо ориентировочное представление

и, конечно, не могут удовлетворить требованиям точности. Причина низкой точности заключается в том, что этот расчет по широко доступным параметрам вряд ли сможет обеспечить хорошее совпадение расчетных и фактических величин. Широкая вариативность нормативов в данном случае обусловлена коэффициентом запаса, вводимым исследователем при установлении величины ДОК. Кроме того, при сопоставлении нормативов химических веществ в пищевых продуктах с нормативами в других средах корреляционные зависимости нарушаются в связи с тем, что для множества пестицидов рекомендуется полное отсутствие препарата в пище, в то время как в других средах ПДК не равна нулю и представлена какой-то определенной, иногда значительной величиной.

В заключение необходимо отметить, что регламентация химических соединений в различных средах в настоящее время не учитывает возможности их комплексного поступления в организм и связанных с этим неблагоприятных последствий. Подобное положение диктует необходимость установления максимально допустимых нагрузок для каждого химического соединения, так как именно она определяет возможность его отрицательного воздействия на организм человека.

Глава 4

ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ И ОПАСНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Введение

Основные понятия в токсикологии включают три термина: яд, токсичность и опасность.

Понятие токсичность формулируется как мера несовместимости вещества со здоровьем. Способность вещества вызывать изменения в ряде органов и систем организма, сопровождающиеся симптомами интоксикации, определяется как общетоксическое действие. В отличие от этого специфическое действие — это способность вещества оказывать избирательное или преимущественное действие на определенный орган или систему органов живого организма. Опасность вещества — это собирательное понятие, значительное более широкое, чем токсичность химического соединения. Мерой опасности вещества является широта зон острого, хронического действия. При определении опасности острого отравления, помимо зоны острого действия, учитывается токсичность по показателям $ЛК_{50}$ и $ЛД_{50}$, коэффициент острого ингаляционного отравления (КВИО), коэффициент кумуляции, порог однократного действия. Показателями опасности хронического отравления следует считать порог хронического действия, дозы хронического и биологического действия, ПДК.

Порог однократного вредного действия вещества — минимальная концентрация (доза), которая вызывает изменения в организме, отличается от контроля и выходит за пределы физиологических колебаний показателя для данного вида животных для данного времени года, или наблюдаются скрытые нарушения равновесия с внешней средой.

Порог хронического действия — минимальная концентрация (доза), вызывающая биологический эффект в хроническом эксперименте.

Зона острого (однократного действия) — значение отношения средней смертельной концентрации (дозы) к значению пороговой концентрации (дозы) при однократном воздействии, вызывающее изменение биологических показателей на уровне целостного организма, с выходом их за пределы приспособительных физиологических реакций.

Зона специфического (избирательного) действия — отношение порога однократного действия, установленного по интегральным показателям, к порогу острого действия по специфическим (системным, органным, рецепторным) показателям.

Зона хронического действия — отношение значения пороговой концентрации острого действия к значению пороговой концентрации хронического действия вещества.

Острое отравление — это результат однократного или кратковременного воздействия. Хроническое отравление — результат длительного (хронического) действия химического вещества.

Любое химическое вещество в определенных условиях может оказывать вредное действие на организм.

Опасность вещества заключается в возможности возникновения вредных для здоровья человека и окружающей среды эффектов в реальных условиях производства или применения химического вещества. Опасность обусловлена уровнем и временем воздействия.

Риск — ожидаемая частота нежелательных эффектов в результате определенного воздействия загрязнителя.

Важное значение имеет оценка биологической и гигиенической значимости любого сдвига, возникающего в организме животного, что способствует правильному определению порога вредного действия химических соединений. Решающую роль при этом играет установление направленности изменений, степень их выраженности, длительность и обратимость. Учет принципа пороговости действия химических веществ распространяется и на исследования по изучению отдаленных последствий, в которых решающее значение приобретает количественная оценка зависимости эффекта от количества и длительности воздействия вещества.

Необходимо четко различать «ответную реакцию» при контакте вещества с организмом от «вредного действия», что является одной из центральных в профилактической токсикологии (И.В. Саноцкий, 1977).

Как правило, только малая часть созданных химических соединений имеет достаточно полную токсиколого-гигиеническую характеристику. Так, например, в Италии в 1985 г. проведенный

анализ 112 500 соединений показал, что из используемых химических веществ 2500 имеют токсикологические и экотоксикологические характеристики, 10000 были классифицированы по степени токсичности и 100 000 имели только название и была известна их формула. Это говорит о необходимости форсирования исследований токсических свойств и влияния на окружающую среду химических веществ, используемых в различных сферах жизни населения.

Из резолюции Всемирной конференции ООН по экологии в Рио-де-Жанейро (1992) следует, что человечество живет в неведомой токсикологической среде. Даже лекарства, оказывается, изучены лишь на 40% своей номенклатуры. Что касается химикатов, то доля их изученности снижается до 1 из 10.

1. Этапы токсиколого-гигиенических исследований

На человека с воздухом, водой, почвой и продуктами питания постоянно воздействуют различные токсические вещества. Токсикологу надлежит определять взаимодействие между живыми существами и химическими агентами, устанавливать пределы переносимости или воздействия их и переносить эти результаты на человека. Для получения качественной токсикологической оценки изучают их острую, подострую и хроническую токсичность, действие на иммунитет и поведение животных, на кишечную флору и создание ее резистентных штаммов, влияние на последующие поколения, прямое и не прямое действие на экологическую систему. После проведения экспериментальных исследований необходимо обеспечить систематизацию данных и экстраполяцию их на человека. Комплекс токсикологических работ должен завершаться решением вопросов санитарного, экологического и эпидемиологического характера.

Токсиколого-гигиенические исследования целесообразно проводить по четкому плану в зависимости от этапа внедрения химического вещества в народное хозяйство.

В таблице 4.1 приведена схема этапности токсиколого-гигиенических исследований химических веществ.

Полное токсиколого-гигиеническое исследование нового соединения занимает 8–10 лет, что полностью соответствует срокам внедрения химического соединения от этапа лабораторного синтеза до создания крупнотоннажного производства.

Таблица 4.1

Схема этапности токсиколого-гигиенических исследований



Таблица 4.2

Сроки и стоимость токсиколого-гигиенических исследований

Стадия внедрения	Лаборатория	Опытная установка	Опытно-промышленное производство	Промышленное производство
Необходимое кол-во вещества на исследование	20–30–100 г	2 кг	10 кг	50 кг
Количество веществ	100	10	4	1
Сроки исследования	1 месяц	2–3 месяца	1–3 года	5 лет
Стоимость исследования, у.е.	1	5	10–15	более 15
Чистота продукта	99,9	90	Согласно регламенту	По ГОСТу

В таблице 4.2 указаны сроки и стоимость токсиколого-гигиенических исследований, необходимое количество вещества на исследование одного соединения. Если взять за исходную стоимость токсикологическую экспертизу соединения, то в дальнейшем указано, во сколько раз возрастает стоимость исследования на последующих этапах токсиколого-гигиенических исследований. Например, стоимость экспертизы 10 веществ соответствует стоимости обоснований ПДК для одной из сред, а сроки изучения одного вещества в 25 раз короче.

Потребителя в первую очередь всегда интересует, насколько токсично одно или другое соединение. Данные о токсичности и других свойствах вредных веществ необходимы для составления гигиенических сертификатов, токсикологических паспортов, а также для заполнения научно-технической документации (ГОСТ, ТУ, технологический регламент и т.д.).

1.1. Первый этап исследования (токсикологическая экспертиза)

На первом этапе исследования нового химического вещества необходимо провести подробный анализ литературных данных о биологическом действии изучаемого или близких по химической структуре соединений. Физические и химические свойства позволяют в определенной степени предсказать поведение вещества в окружающей среде и указать на возможные опасности, связанные с его производством и применением.

Исходя из физико-химических свойств и по имеющимся в литературе данным прогнозируются возможные параметры токсичности и проводится токсикологический эксперимент. Более экономным является эксперимент на белых мышах. Опыты на крысах удорожают исследования в 5–10 раз. Наблюдение за животными ведется в течение 10 суток.

Исследование токсичности новых химических веществ (токсикологическая экспертиза) включает следующие разделы работы:

1. Установление среднесмертельной концентрации при 2-часовой экспозиции для мышей или 4-часовой экспозиции для крыс.
2. Определение среднесмертельной дозы при введении вещества энтерально.
3. Регистрация картины отравления при ингаляции и энтеральной заправке животных, данных вскрытия.

4. Выявление действия яда при контакте со слизистыми глазами и кожей.

5. Определение кумуляции действия яда в трехнедельном эксперименте.

Результаты вышеуказанных исследований позволяют составить заключение о токсичности и опасности яда, рекомендовать необходимые меры предосторожности для работающих и рассчитать ориентировочную величину ПДК для воздуха рабочей зоны, которая впоследствии будет ориентиром для разработки химического метода анализа соединения. Устанавливается класс опасности соединения. На основе этих материалов может быть выдан гигиенический сертификат.

На этом этапе можно сделать заключение по экономической целесообразности дальнейшего внедрения нового химического соединения.

1.2. Второй этап исследования (сокращенная программа)

Второй этап включает в себя проведение более развернутых токсикометрических исследований в объеме токсикологического паспорта:

1. Определение среднесмертельных концентраций и доз на мышах и крысах при разных путях поступления яда в организм.

2. Установление половой и видовой чувствительности животных.

3. Изучение кожно-раздражающих и сенсибилизирующих свойств на разных видах животных (мыши, крысы, морские свинки).

4. Определение пороговых концентраций действия яда.

При наличии химического метода анализа рекомендуется ориентировочный безопасный уровень воздействия (ОБУВ) для воздуха рабочей зоны. На втором этапе можно обосновать целесообразность дальнейших исследований и составить программу исследований для обоснования гигиенического норматива (ПДК или ОБУВ) для разных сред.

Результаты токсикологических исследований в объеме токсикологического паспорта позволяют определить класс опасности данного соединения и установить необходимость дальнейшего изучения химического вещества. На данном этапе исследований можно разрешить выпустить пробную партию химического вещества при условии ограниченного его использования и безопасности для человека.

Если химическое вещество относится к 1 или 2-му классу опасности, то его использование недопустимо без установления гигиенического норматива по полной программе.

Таблица 4.3

Классы опасности химических соединений в зависимости от токсико-метрических характеристик

Показатели	Класс опасности			
	Чрезвычайно опасные	Высоко-опасные	Умеренно-опасные	Мало-опасные
ПДКр.з., мг/м ³	менее 0,1	0,1–1	1–10	Более 10
ЛД ₅₀ при введении в желудок, мг/кг	менее 15	15–150	150–5000	Более 5000
ЛД _{50к} при нанесении на кожу, мг/кг	менее 100	100–500	500–2500	более 2500
ЛК ₅₀ , мг/дм ³	менее 0,5	0,5–5	5–50	50
КВИО	более 300	300–30	30–3	менее 3
Зона острого действия	менее 6	6–18	18–54	более 54
Зона хронического действия	более 10	10–5	5–2,5	менее 2,5

В зависимости от величины ПДКр.з., а также других показателей токсического действия все химические соединения по классификации токсичности и опасности, принятой в России, разделены на 4 класса опасности (табл. 4.3). Учет класса опасности позволяет дифференцированно подходить к обоснованию необходимых профилактических мероприятий. Для пестицидов принята несколько иная, более развернутая классификация по разным показателям.

Для производственных помещений, в которых возможно поступление в воздушную среду рабочей зоны химических веществ 1 и 2 классов опасности, предпринимаются наиболее строгие санитарные меры по размещению оборудования, выделению чистых зон, вентиляции.

Гигиенический отбор химических веществ производится на основании гигиенической оценки химических веществ в соответствии с классификацией химических соединений по основным критериям вредности (табл. 4.3).

Если препарат по одному из показателей относится к первому классу гигиенической классификации, он очень опасен для людей и теплокровных животных и не подлежит внедрению в практику. Соединения, которые входят во 2-й класс, могут использоваться только ограниченно. Препараты 3–4 класса могут широко применяться при соблюдении гигиенических регламентов и нормативов. Решение об отнесении химического вещества к тому или иному классу принимается по лимитирующему показателю.

При гигиеническом отборе пестицидов исключается использование в сельскохозяйственном производстве сильнодействующих ядовитых веществ (LD_{50} при поступлении в желудок менее 50 мг/кг), препаратов с резко выраженной кожно-резорбтивной токсичностью, высоколетучих веществ, когда насыщающая концентрация равна или более токсической, свержкумулятивных ядов (коэффициент кумуляции менее 1), очень стойких соединений (время разложения на токсичные компоненты свыше 2 лет). Не допускается также применение веществ, которые способны вызывать неблагоприятные отдаленные эффекты в реальных дозах и концентрациях (опухолевый рост, аллергенное действие, нарушение репродуктивной функции).

До окончания проектирования промышленного производства в период полужаводских испытаний должны быть обоснованы и утверждены величины ПДК для разных сред.

1.3. Гигиеническое регламентирование химических веществ в объектах окружающей среды

Работа по экспериментальному обоснованию ПДК должна отвечать определенным условиям и требованиям. Основные принципы гигиенического нормирования:

- приоритетный отбор химических веществ для исследования;
- определение объема токсикологического исследования в соответствии со стадией технологической разработки химического вещества;

- системность анализа результатов исследования.

Основные особенности гигиенического нормирования:

- целевой характер планирования исследований;
- выбор метода исследования и способа обоснования ПДК в зависимости от целевых задач;
- учет возможности комбинированного, сочетанного действия вещества;
- необходимость экстраполяции на человека данных, полученных в эксперименте на животных.

При выполнении исследований по гигиеническому регламентированию непременным условием является химико-аналитический контроль концентраций и доз с использованием утвержденного и пригодного для практики метода. В коммунально-токсикологических работах обязателен раздел санитарной химии для изучения процессов стабильности химического вещества в воде и процессов самоочищения водоемов. При гарантии полной безопасности целесообразны наблюдения с привлечением людей-добровольцев. Величины ПДК рассматриваются в специальном согласовательном органе (комиссии, секции по вопросам регламентирования) и утверждаются в законодательном порядке.

При отборе веществ для промышленного применения должен быть решен вопрос о возможности дальнейшего применения вещества. В тех случаях, когда на предыдущих стадиях изученные вещества проявили высшую или чрезвычайную опасность по общетоксическому действию, необходимо принять меры к замене их веществами, биологически менее активными.

Сильные мутагены, аллергены, а также вещества, проявившие иную сильную специфическую активность, не должны быть рекомендованы для дальнейшей промышленной проработки.

Производство одного и того же химического вещества часто идет по различным технологическим процессам, с различными видами сырья, промежуточными продуктами, примесями, отходами. На каждой стадии производства вид и состав выбросов будет определяться типом производственного процесса. В результате работающие, а также население в целом могут подвергаться воздействию различных концентраций разнообразных химических соединений. Также различным будет действие, оказываемое на окружающую среду.

Данные о росте или уменьшении объемов производства за определенный период времени в одной и той же географической зоне могут свидетельствовать об изменении значимости этого химического производства для человека и окружающей среды.

Различия токсического эффекта, связанные с разными путями попадания в организм чужеродных веществ, могут корректироваться соответствующими коэффициентами.

Соотношения ПДК целесообразно сопоставлять с данными оральная и ингаляционная токсичности на уровне острого, подострого и хронического экспериментов.

1.3.1. Воздух рабочей зоны

В основе регламентирования ПДК в воздухе рабочей зоны лежит принцип пороговости независимо от характера действия — общетоксического, раздражающего, канцерогенного и т.д. Для обоснования ПДК в рабочей зоне необходимы следующие сведения и экспериментальные данные:

1) об условиях производства и применения вещества, о его агрегатном состоянии при поступлении в воздух;

2) о химическом строении и физико-химических свойствах вещества;

3) о токсичности и характере действия химических соединений при однократном воздействии на организм.

Данные о силе и характере действия соединения получают при введении вещества в организм разными путями: через дыхательные пути, при поступлении в желудок и нанесении на слизистые и кожу. Опыты проводятся на белых мышах и белых крысах. Для правильной статистической обработки в исследуемой группе должно быть не менее 6 животных на каждую последующую концентрацию или дозу.

Пороги токсического действия устанавливаются по неспецифическим и специфическим показателям.

Исследование местного раздражающего действия при контакте со слизистыми и всасывания химического соединения через неповрежденную кожу проводится также на мышах и крысах.

Кумулятивное действие устанавливается в повторных опытах. Длительность подострого эксперимента один месяц.

Наиболее важный этап при установлении ПДК в воздухе рабочей зоны — выявление минимальной пороговой концентрации в хроническом эксперименте. Опыты проводятся в специальных затравочных камерах, выполненных из материалов, стойких к воздействию физических и химических факторов (стекло, фторопласт, нержавеющая сталь и др.). Необходимые концентрации химических веществ создаются с помощью специальных дозаторов, тип и конструкция которых зависит от агрегатного состояния вещества (пары, аэрозоль) и особенностей их физических и химических свойств.

Хроническое действие химических соединений изучается в 4-месячном эксперименте на группах животных, одинаковых по числу особей и равноценных по основным регистрируемым показателям. Как правило, в качестве подопытных используются несколько видов животных. Проводится сравнение регистрируемых показателей с контрольными. Затравка животных ведется по 4 часа

в день 5 раз в неделю. Обычно испытывается не менее 3 концентраций. Обязательно устанавливается пороговая и недействующая. Пороговые значения определяются по функциональным, биохимическим, патоморфологическим и другим показателям, соответствующим пику действия яда. Наблюдения над животными и снятие показателей ведутся до начала динамической затравки (фон), во время хронического эксперимента (не реже одного раза в месяц) и после окончания затравки — в восстановительном периоде (не менее 1 мес.).

Переход к установлению величины ПДК от пороговых величин осуществляется при помощи коэффициента запаса, которые обычно колеблются от 3 до 20. Его более высокие значения применяются при увеличении абсолютной токсичности; при увеличении значений КВИО, при уменьшении зоны острого действия, при увеличении коэффициента кумуляции, при увеличении зоны хронического действия, при значительных различиях в видовой чувствительности подопытных животных, при выраженном кожно-резорбтивном действии (для веществ, находящихся в газовой фазе).

Для утверждения ПДК в воздухе рабочей зоны должна быть разработана методика определения данного химического соединения в воздушной среде с достаточной чувствительностью, обеспечивающей определение величин ПДК в анализируемом объеме воздуха.

При рекомендации величины ПДК для воздуха рабочей зоны следует учитывать пороги раздражающего действия вещества для белых крыс и человека и зону раздражающего действия.

При установлении предельно допустимых концентраций веществ в воздухе рабочей зоны в ряде случаев необходимо сделать пометку «требуется специальная защита кожи и глаз»:

- во-первых, для веществ, имеющих $ДЛ_{50}$ при кожных аппликациях до 500 мг/кг или пороговые дозы до 100 мг/кг;

- во-вторых, для веществ, коэффициент кумуляции для которых приближается к 1, т.е. когда животное погибает при дробной аппликации суммарной дозы, равной смертельной при однократном воздействии;

- в-третьих, для веществ, хорошо проникающих через кожу, которые способны вызывать тяжелые органические изменения при длительном поступлении в организм различными путями.

1.3.2. Атмосферный воздух

Максимально разовые (30 мин) и среднесуточные ПДК (24 часа) устанавливаются в зависимости от показателя вредности нормируемых атмосферных загрязнителей.

По данному признаку атмосферные загрязнения делятся на три группы: преимущественно рефлекторное действие (обладающие запахом или раздражающим действием), преимущественно резорбтивного действия (нарушением функции различных органов и систем организма при более или менее длительном поступлении, в том числе вызывающие и отдаленные последствия) и рефлекторно-резорбтивного действия.

На первом этапе эксперимента изучаются пороговые концентрации рефлекторного действия — порог запаха и в некоторых случаях порог раздражающего действия. Эти исследования проводятся с волонтерами на специальных установках, обеспечивающих подачу в зону дыхания строго дозируемых концентраций химических соединений. Эти материалы затем используются при установлении максимально разовых ПДК для атмосферы населенных мест.

Кроме максимально разовой ПДК атмосферных загрязнений устанавливают среднесуточную предельно допустимую концентрацию. При этом животные подвергаются непрерывной 3–4-месячной затравке, с использованием разнообразных высокочувствительных физиологических, биохимических, гистохимических и защитно-приспособительных реакций организма. Круглосуточная затравка животных осуществляется постоянными (обычно тремя) концентрациями.

Исследования В.В. Семеновой (1993) показали, что растущий организм (неполовозрелые животные) может рассматриваться как перспективная биологическая модель для изучения резорбтивного действия атмосферных загрязнений.

1.3.3. Вода водоемов

При обосновании уровня безвредности, т.е. подпороговой дозы (концентрации) вещества в воде водоемов, исследования ведутся по трем признакам вредности: общесанитарному, органолептическому и санитарно-токсикологическому.

Предельно допустимая концентрация того или иного вещества (загрязнения производственными сточными водами) в воде водоемов устанавливается по тому из перечисленных признаков, которому соответствует наименьшая пороговая или подпороговая концентрация.

Пороги по влиянию на общий режим водоема проводят по изменению:

а) интенсивности процессов биохимического потребления кислорода (БПК);

б) интенсивности процессов минерализации азотсодержащих органических веществ;

в) интенсивности развития и отмирания водной сапрофитной микрофлоры.

В результате изучения влияния на динамику указанных процессов по совокупности показателей выявляется пороговая концентрация по влиянию на общий режим водоемов как одному из признаков вредного действия химических веществ, поступающих в водоемы с производственными сточными водами.

Наиболее часто вещества придают воде запах, но может быть появление привкуса, окраски и усиление пенообразования.

Оценка санитарно-токсикологического признака вредных веществ в воде водоемов проводится по установлению минимально действующей (пороговой) дозы вещества в условиях подострого (повторного) эксперимента). На основании подострого эксперимента по данным полученных величин минимально действующих доз с учетом кумулятивных свойств прогнозируют порог хронического действия.

Для выявления лимитирующего показателя в отдельных случаях нет необходимости в проведении хронического эксперимента.

В зависимости от класса токсичности и класса опасности химических соединений предложена схема экспрессного определения ПДК для воды водоемов (сокращенная, ускоренная, развернутая и полная).

1.4. Четвертый этап исследования

На четвертом этапе исследования химического вещества происходит корректировка ранее экспериментально обоснованных ПДК по полной программе путем сопоставления условий труда и состояния здоровья работающих. Устанавливаются гигиенические нормативы для почвы, остаточные количества ядохимикатов в пищевых продуктах и др.

Система гигиенических стандартов в России основывается на принципах пороговости действия, что обеспечивает надежность гигиенических стандартов для предотвращения неблагоприятных влияний и нежелательных реакций. Методологическим базисом являются экспериментальные исследования с последующей экстраполяцией результатов на население.

Несомненно наблюдения на людях имеют решающее значение при уточнении вопроса о влиянии химических веществ на организм и при разработке развернутых гигиенических мероприятий

в крупнотоннажном производстве или при клиническом испытании новых лекарственных препаратов, но условия наблюдения должны быть строго регламентированы. Эти исследования могут быть реализованы лишь после проведения токсикологических экспериментов на животных.

1.4.1. Почва

При нормировании вредных веществ, находящихся в почве, в первую очередь следует останавливаться на тех, которые могут мигрировать в атмосферный воздух или грунтовые воды, снижать урожай или качество сельскохозяйственной продукции. Значение ПДК загрязняющих веществ варьирует в зависимости от типа почв.

Для установления научно обоснованных экспериментальных ПДК химических веществ в почве создан ряд установок.

Например, микроклиматическая камера, лабораторный фитотрон, фильтрационные установки, камеры для комплексной затравки животных, микробиометры и др. Использование лабораторных модельных установок позволяет создать экстремальные условия, способствующие максимальной миграции изучаемого химического соединения в контактирующие с почвой среды (воду, воздух, растения), а также максимальному уровню его воздействия на почвенный микробиоценоз, что обусловит максимальный запас гигиенической прочности разрабатываемой ПДК. На лабораторных модельных установках проводятся всесторонние исследования по установлению пороговых количеств экзогенных химических веществ по пяти показателям вредности: общесанитарному, токсикологическому, миграционному водному, миграционному воздушному, фитоаккумуляционному. При проведении исследований по этим показателям выбирают лимитирующий, по которому устанавливают ПДК экзогенного химического вещества в почве.

1.4.2. Остаточные количества ядохимикатов в пищевых продуктах

Гигиеническое нормирование в пищевых продуктах в настоящее время касается главным образом пестицидов. Для нормирования пестицидов и их метаболитов необходимо знать их токсические свойства, определить количества, способные вызвать патологический эффект.

Гигиенические нормативы учитывают физико-химические свойства пестицида, время сохранения их остатков и метаболитов в пищевых продуктах, способы применения, свойства почвы и т.д. Важен и вид обрабатываемого продукта (зерно, овощи, фрукты и т.д.), проницаемость его клеточных мембран, активность ферментных систем, рН клеточного сока и др. Норма допустимых остаточных количеств пестицидов ПДК для продуктов питания и их метаболитов устанавливается поэтому отдельно для каждой сельскохозяйственной культуры.

При нормировании пестицидов в продуктах питания вначале определяют пороговую дозу в хроническом эксперименте на лабораторных животных, затем переходят к максимально безвредной дозе для человека.

1.4.3. Установление ПДУ загрязнения кожи

Если вещество обладает резко выраженным кожно-резорбтивным, а также местно-раздражающим действием, рекомендуется устанавливать предельно допустимый уровень (ПДУ) загрязнения кожи, руководствуясь при этом методическими указаниями. Для таких веществ делается пометка «требуется специальная защита кожи и глаз».

2. Гигиеническое регламентирование канцерогенных веществ

При наличии прямых данных о канцерогенной активности вновь регламентируемого вещества необходимо проведение длительного ингаляционного эксперимента с установлением зависимости канцерогенного эффекта от концентрации, которая и должна быть положена в основу регламентации.

Особенности действия химических канцерогенных веществ обуславливают некоторые принципиальные отличия от методики их нормирования.

Экспериментальное обоснование ПДК канцерогенов возможно только при длительных наблюдениях на лабораторных животных.

В обязательном порядке должны испытываться вещества:

1. Подозрительные в отношении их канцерогенных свойств в связи с эпидемиологическими данными и сведениями по профессиональной патологии у людей, имеющих контакт с этими веществами.

2. По своему химическому строению и свойствам близкие к веществам, канцерогенная активность которых доказана.

3. Обладающие алкилирующим, гормоноподобным действием или стимулирующие процессы клеточного деления.

4. Химические мутагены или тератогены, а также вещества, близкие к ним по химическому строению.

Согласно методическим рекомендациям для выявления возможной канцерогенной активности соединения следует проводить на двух видах животных при двух путях введения (учитывая гигиеническую значимость, предпочтительнее пероральная или ингаляционная затравка).

3. Экологическое нормирование

В последние годы ряд ученых (Израэль Ю.А. и соавт., 1991; Белогуров В.П., 1990; Коржова Н.А., 1980; Navranen G., 1990 и др.) касаются в своих работах проблемы экологического нормирования. Даны характеристики норм и лимитов для охраны окружающей среды и здоровья населения: предельно допустимые концентрации (ПДК), предельно допустимая нагрузка (ПДН), критический уровень загрязнения (КУЗ), предельно допустимый выброс (ПДВ), предельно допустимая мощность выброса (ПДМВ), подчеркивается важность сочетания нормативов окружающей среды.

При нарушении гигиенических регламентов возникает риск здоровью как отдельных индивидуумов, так и популяции в целом. Принцип приемлемого риска может быть применен для аварийных ситуаций, для катастроф, чтобы прогнозировать количественные аспекты опасности. Исходя из предельно допустимых нормативов, следует вести планирование природоохранных мер и экологическую экспертизу проектов.

Под экологическими нормами следует понимать все нормы, направленные на регулирование отношений общества (человека) с природой. Природоохранные нормативы направлены на сохранение свойств отдельных компонентов (воздух, вода, почва, биоты), а также на сохранение ресурсов.

В последнее время обращают внимание на комплексное гигиеническое нормирование. При этом предложено придерживаться единой триады: эксперимент — гигиенические исследования — клинические наблюдения (Спыну Е.И., 1984). Такой подход позволяет оценить реальную нагрузку химическими веществами для отдельных групп населения с учетом комплексного их поступления, оценив ее опасность, и разработать систему мер профилактики.

4. Эпидемиологический метод в токсикологии

Отмечают, что вопросы одновременного воздействия многих потенциально опасных химических факторов окружающей среды очень мало изучены, хотя взаимодействия этих факторов могут иметь большое значение в оценке их влияния на здоровье и при регламентировании их содержания. Эпидемиологические методы могут быть важным инструментом выявления эффектов взаимодействия, особенно при развитии хронических симптомов. В задачу эпидемиологии входит изучение распространения определенных заболеваний по территориальному и временному признакам с учетом специфики популяции и окружающей среды, а также анализ причин заболеваемости. Данные эпидемиологии при правильном анализе и статистической обработке позволяют судить о действии среды на человека и выявить и определить количественно вредные факторы. Эпидемиологические методы позволяют изучить эффекты загрязнений от неопределенных минимальных изменений до выраженных изменений с серьезными последствиями; изучение влияния загрязнений на лиц с имеющейся предшествующей патологией. Эпидемиологический метод позволяет оценить эффекты при длительном воздействии загрязнений; проведение исследования при большой выборке; изучение воздействия окружающего воздуха; проведение исследований при минимальном его отрыве от привычного окружения.

Эпидемии неинфекционных заболеваний часто вызываются воздействием промышленных исходных, промежуточных, побочных продуктов химического синтеза при профессиональном контакте или в результате загрязнения окружающей среды. При объективном первичном анализе можно выявить опасность и оценить ее величину, что, как правило, позволит предотвратить развитие заболевания. Для выявления механизма действия загрязняющего вещества требуется тесное сотрудничество токсикологов, клиницистов и эпидемиологов.

При оценке результатов эпидемиологических исследований в токсикологии необходимо учесть, во-первых, степень достоверности получаемых данных и, во-вторых, возможность переноса результатов на другие аналогичные ситуации и затем в область научных теорий. На примере эпидемиологических исследований смерти от рака у рабочих, связанных с производством асбеста, показана значимость их результатов, позволяющих достоверно доказать зависимость причины смерти от профессиональной вредности и позволившей сформулировать гипотезу о роли асбестоза в развитии рака бронхов (Hernberg S., 1980).

5. Химическая безопасность и риск

Загрязнение — это риск в перспективе. При контакте с химическими веществами люди подвергаются определенному риску. Проблема риска активно разрабатывается в последние 15–20 лет.

Определение «риск» по ЮПАК (1993) — вероятность того, что опасное событие (смерть, повреждение или изувечье) произойдет при воздействии определенных условий, таких как действие химического фактора.

При контакте с химическими веществами отмечают ряд видов риска: «риск немедленного действия», «риск хронического действия», «риск возможных отдаленных последствий». Выделяют, например, «профессиональный риск» — это прогностическая вероятность частоты и тяжести неблагоприятных реакций на воздействие вредных факторов производственной среды и трудового процесса.

Источником опасности (риска) является вредный фактор. Это ряд свойств, присущих веществу, смеси веществ или процессу, включающему эти вещества, которые при производстве, использовании или других условиях могут оказать неблагоприятное действие на организм и окружающую среду в зависимости от силы и степени экспозиции.

Роль химического вещества как экологического фактора токсического поражения становится вероятной в том случае, если вспышка заболевания совпала с его внедрением в производство и если продолжающееся применение вещества совпадает с выявлением новых случаев аналогичных заболеваний, причем наиболее тяжелые его формы наблюдают у рабочих, подвергавшихся наиболее массивному действию вещества как в результате специфики работы, так и вследствие недостаточного использования средств индивидуальной защиты. Вероятность эпидемиологической роли вещества возрастает, когда с прекращением контакта исчезают случаи заболевания, и становится несомненной в случае положительных результатов токсикологических исследований на экспериментальных животных. За последние десятилетия обстановка, в которой разрабатываются и внедряются в производство новые химические вещества, сильно изменилась. Оценка риска в химической промышленности начинается с разработки общего плана создания новых химических препаратов (продуктов) через опытный синтез, оценки образцов по их воздействию на животных, людей, компоненты природы и кончается разработкой безопасной технологии и оценкой побочных продуктов производства. Виды

риска бывают очень разными, начиная от различной чувствительности к токсическим веществам и кончая более высокой опасностью при авариях или других чрезвычайных обстоятельствах.

Оценка опасности и риска должна включать в себя как токсикологическую, так и экологическую оценку конкретной ситуации. Оценка риска должна принимать во внимание вероятные эффекты на индивидуумы или общество в целом при воздействии тех или иных вредных факторов в количестве и способе, предполагающем все возможные пути поступления. Все внимание токсикологов, гигиенистов и эпидемиологов должно быть направлено на выявление и прогнозирование вероятности неблагоприятного для здоровья результата воздействия вредных веществ, загрязняющих среду обитания или производственную среду, на население или на какую-то его часть.

При оценке риска необходима следующая информация:

- о природе зависимости «доза—реакция»;
- о размере популяции, подвергающейся риску и гетерогенности.

5.1. Этапы оценки риска (рис. 4.1)

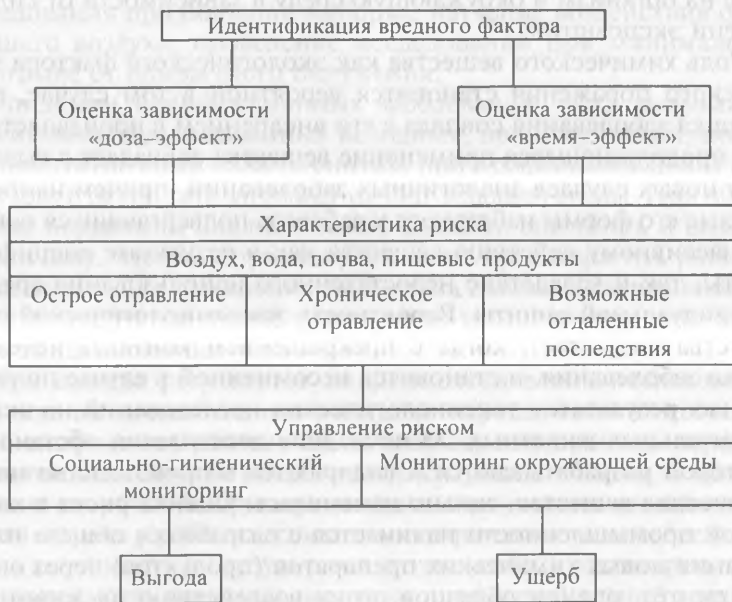


Рис. 4.1. Этапы оценки риска

5.1.1. Идентификация вредного фактора

Идентификация потенциальной вредности вещества или процесса может включать в себя все или несколько из следующих этапов: наблюдение, экспериментальная работа, извлечение информации и дедуктивная работа, основанная на физико-химических параметрах и взаимосвязи структура—действие. Основная информация подобного рода обычно извлекается из литературных источников.

Идентификация вредного фактора и определение зависимости «доза—ответ» достаточно легко прогнозируются для физических действий, таких как пожары и взрывы, но гораздо сложнее для токсикологических эффектов. Данные по воздействию на здоровье человека обычно получают из следующих источников:

- наблюдение за людьми (эпидемиологические исследования, отчеты при несчастных случаях и т.д.);
- токсикологические эксперименты на животных;
- оценка взаимосвязи «структура—активность».

Полученные данные могут быть дополнены результатами токсикокинетических и токсикодинамических исследований для улучшения интерпретации результатов и подтверждений о том, что их можно экстраполировать на необходимые объекты. Очевидность вредного воздействия вещества или процесса для окружающей среды обычно складывается из следующих факторов:

- оценка взаимосвязи «структура—активность»;
- токсикологические исследования на индикаторных объектах;
- изучение микрокосмов или мезокосмов;
- полевые испытания и полевые наблюдения.

5.1.2. Оценка зависимости «доза—эффект»

Это поиск количественных закономерностей, связывающих получаемую дозу вещества с распространенностью того или иного неблагоприятного эффекта.

Появление и развитие большинства эффектов увеличивается в зависимости от дозы. Эти эффекты обычно протекают через следующие фазы: норма → гомеостатическое приспособление → компенсация (приведение в действие всех резервных механизмов организма) → разрушение (приводящее к дестабилизации и летальному исходу).

Аналогичные процессы протекают в окружающей среде, но обычно заканчиваются дезориентацией и дезинтеграцией в отличие от дестабилизации и летального исхода.

5.1.3. Оценка экспозиции

Это — измерение или установление интенсивности, частоты или длительности экспозиции по отношению к агенту.

Существует два основных обстоятельства, для которых требуется информация об экспозиции — аварийные ситуации и случаи, когда предусматривается экспозиция на низком уровне воздействия (очевидное) (рис. 4.2).

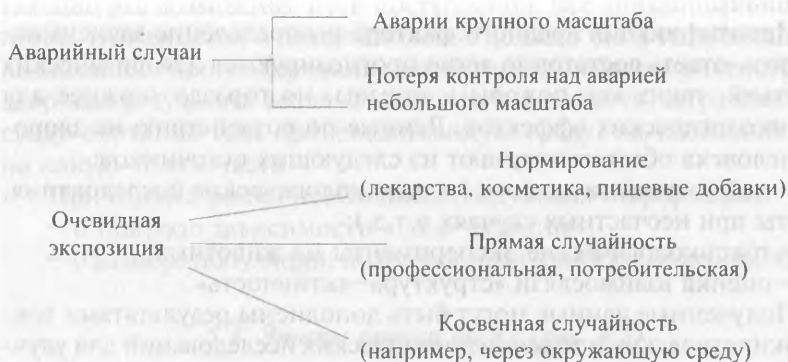


Рис. 4.2. Возможные источники экспозиции

5.1.4. Характеристика риска (рис. 4.3)

Характеристика риска должна служить основой для принятия решений по управлению риском. Однако это управление зависит от многих других факторов, учитываемых при формировании решения: социальных, экономических, политических, состояния технологии и т.д.

Характеристика риска — это процесс сбора информации для количественной оценки риска для населения. Это оценка вероятной распространенности неблагоприятного эффекта для здоровья людей и для окружающей среды.

При контакте с химическими веществами люди подвергаются риску при ряде условий:

1. В случае аварии — риску для здоровья подвергаются рабочие, находящиеся в эпицентре происшествия, ликвидаторы последствий аварии, а также лица, находящиеся длительное время в данном регионе после аварии.

2. Возможность развития хронических заболеваний химической этиологии при повышенных концентрациях веществ в воздухе рабочей зоны, атмосфере населенных мест, в воде водоемов и т.д.

Острое отравление				Хроническое отравление						
Уничтожение живого в окружающей среде				Вредное воздействие на окружающую среду						
Контакт с малоизученным токсичным веществом	Неосторожное обращение с химическим веществом	Внедрение нового химического вещества	Внедрение новой технологии	Контакт детей, больных, пожилых с токсичным, опасным веществом	Аварии	Длительное загрязнение ОС	Эпидемиологический очаг	Вещество медленно выводится из организма	Устранение последствий аварии	Превышение ПДК в разных средах
Вещество										
Возможные отдаленные последствия										
Остаточные количества продуктов в пище и воде										
Длительный срок работы с канцерогеном	развитие отдаленных последствий			Иммунотоксикологическое действие						
	Мутагенез	Тератогенез	Канцерогенез							
Контакт беременных с тератогеном										

Рис. 4.3. Характеристика риска

3. Отдаленные последствия воздействия загрязнения окружающей среды на население в экологически неблагоприятных регионах при систематическом поступлении вредных химических веществ через воздух, воду, почву, с пищевыми продуктами.

Риск при аварии крупного масштаба, вредное для здоровья, когда зависимость «концентрация—время» показывает, что наступил токсический эффект. Данные по вредности тесно связаны с данными по экспозиции и приводят к характеристике риска. При окончательном рассмотрении необходим анализ общей неопределенности для того, чтобы выявить, насколько точна оценка.

Часто для населения большую опасность представляют загрязнения воздуха при авариях с аммиаком и хлором. Хлор в 3 раза более опасен, чем аммиак. Молниеносная гибель людей наблюдается при концентрации хлора в воздухе свыше $1,2 \text{ г/м}^3$. Слабое отравление наблюдается при 100–500 раз меньших концентрациях. При отравлении аммиаком мгновенная гибель людей наблюдается при концентрациях 3,5 и более г/м^3 .

При характеристике риска для здоровья важно, какая группа населения, животных подвергается исследованию (молодые, здоровые, старые особи) и тип населения: подвергающийся риску (женщины, мужчины, смешанные группы) или общее население (все половые и возрастные группы).

Основные методы, используемые для прогнозирования воздействия на окружающую среду, базируются на определении наиболее важного фактора на территории, подвергающейся риску.

Полевые испытания или исследования должны подтвердить полученные результаты.

Для установления реальной опасности производственной среды изучаются длительность пребывания рабочего в зоне воздействия химических факторов и степень интенсификации физиологических функций.

Разработаны для ряда веществ гигиенические регламенты кратковременного пребывания лиц в экстремальных условиях в опасной зоне.

Опасность химического фактора разделяют по категориям:

- 1) безопасный (до 1 ПДК);
- 2) условно опасный (1–10 ПДК);
- 3) опасный (22–100 ПДК);
- 4) чрезвычайно опасный (более 100 ПДК).

Начиная с 1985 г. после аварии в Бхопале (Индия), когда погибли тысячи людей в результате выброса изоцианата, в химической промышленности стали использовать различные методы анализа

опасности технологических процессов. Эти меры дают возможность оценить конструктивные решения с позиций их целевого назначения, выявить этапы технологических процессов, на которых могут наблюдаться выбросы токсичных веществ, наметив мероприятия по повышению безопасности технологических процессов. Описано 8 таких методов, в том числе контроль вентиляционных устройств, анализ по принципу «что произойдет, если...», ревизия безопасности, предварительный анализ опасности, анализ характера отказов и их последствий, системный метод выявления и графические отображения причин главных нежелательных проявлений, изучения опасности и управляемости.

Ни один из методов не имеет преимуществ перед другим, но все они в совокупности могут быть полезными для защиты рабочих и населения от выбросов химических веществ. Обычный в промышленной гигиене отбор проб воздуха на наличие определенных химических веществ не позволяет идентифицировать или предсказать место, где может произойти аварийный выброс. Для этой цели основное значение имеют методы оценки опасности технологического процесса, которые позволяют снизить риск воздействия на рабочих и население (Gressel H.G., Gideon J.A, 1991).

Опасность для здоровья представляет накопление химических веществ в окружающей среде. При исследовании ДДТ было установлено, что в озере Мичиган ил содержал 0,01 мг/кг ДДТ, мельчайшие животные — обитатели ила — в 30 раз больше (0,3 мг/кг), питающиеся этими животными — в 300 раз больше (до 90 мг/кг), чайки, питающиеся рыбой — в 30 раз больше (2700 мг/кг). Таким образом, чайки содержали ДДТ в 270 тысяч раз больше, чем озерный ил.

Возрастающее накопление ДДТ в пище рыб затрудняет выживание их эмбрионов. Хлорорганические инсектициды чрезвычайно слабо растворимы в воде, но нефть и нефтепродукты, которыми так сильно загрязнены пресноводные водоемы, могли содержать ДДТ уже в 10 000—10 0000 раз больше.

К началу 70-х годов было известно 255 видов насекомых и клещей, у которых в различных странах мира появились особи, устойчивые к разным пестицидам. Как правило, формирование устойчивости у членистоногих протекает в течение 10—40 поколений (но иногда достаточно и двух поколений).

Многие авторы рассматривают методы риска (опасности) различных веществ при их действии в низких концентрациях. Считают, что оценка опасности пищевых добавок, консервантов и т.п.

может проводиться традиционными методами определения действующего и минимально действующего уровня с коэффициентом безопасности 100 только при условии использования в эксперименте большого количества животных и при достаточной длительности опытов, обеспечивающей развитие медленно растущих опухолей (Corufield J., Raei K., Van Ryzin J., 1980). Воздействие слабых мутагенов и канцерогенов на производстве рекомендуется устранить путем санитарно-технологических мероприятий. Тесты на мутагенность позволяют получить качественную информацию о возможной канцерогенности вещества.

При оценке риска эмбриогенности необходимо использовать как экспериментальные методы изучения эмбриотоксических свойств ксенобиотиков, так и результаты эпидемиологических наблюдений. Оба эти подхода обязательны и невзаимозаменяемы.

5.1.5. Управление риском

Управление риском — это принятие регламентирующих и регулирующих решений, направленных на предупреждение или существенное ограничение рассматриваемых неблагоприятных эффектов.

Управление риском выполняется при следующих условиях:

- установление стандартов допустимого содержания конкретных вредных веществ в объектах окружающей среды;
- контроль за соблюдением этих стандартов;
- определение мер, направленных на предупреждение их нарушения;
- наказание за нарушения.

В процессе принятия решения должны быть определены средства для контроля или уменьшения выброса загрязнений в окружающую среду. Одним из средств контроля является регламентирование или установление государственных стандартов.

Постоянно составляются различными ведомствами, организациями приоритетные списки химических загрязнителей окружающей среды и списки химических веществ, подлежащих токсиколого-гигиенической оценке.

Принципы составления таких списков различны. Чаще всего в основу определения степени приоритетности кладут экспертный подход. Попытки объективно оценить степень приоритетности

исследований токсичности и опасности веществ были предприняты уже давно. В разных странах разработаны определенные подходы и ограничения, которые не являются общепринятыми для всех стран. Так, например, во Франции (и в ряде других стран) полнота и глубина исследований определяется объемом производства. В России полнота токсикологических оценок при гигиенической регламентации ставится в зависимости от ряда показателей:

1) от количества контактирующих людей. Так, в соответствии с методическими указаниями по установлению ПДК в рабочей зоне последние устанавливаются при контакте веществ с 30-ю и более рабочими;

2) санитарные стандарты в воздухе рабочей зоны не устанавливаются для веществ, присутствие которых в зоне дыхания невозможно по физическим свойствам, а также по условиям технологического процесса;

3) для малотоксичных и малоопасных веществ в России также введены ограничения на объем производства.

Исследования на животных не исключают получения сомнительных результатов, особенно при оценке риска для человека.

Dietz F.K., Ramsey J.C., Watanabe P.G. (1983) рассмотрели особенности фармакокинетики винилхлорида у различных видов животных и человека. У мелких животных метаболизм химических веществ обычно происходит более быстро, чем у крупных, вследствие чего происходит более быстрое развитие ангиосарком печени по сравнению с человеком. Изучение фармакокинетики дает лишь часть необходимых сведений для переноса результатов исследований на человека. Экстраполяция экспериментальных данных на человека может быть более успешной при дополнении сведений о фармакокинетике данными о токсичности и ее механизмах.

Оценка состояния здоровья производится на основе анализа медицинских документов:

— результатов анализа заболеваемости с временной утратой трудоспособности;

— данных по цеховой заболеваемости с временной утратой трудоспособности с анализом по профессиям;

— результатов периодических медицинских осмотров и выполнения предложений заключительных актов;

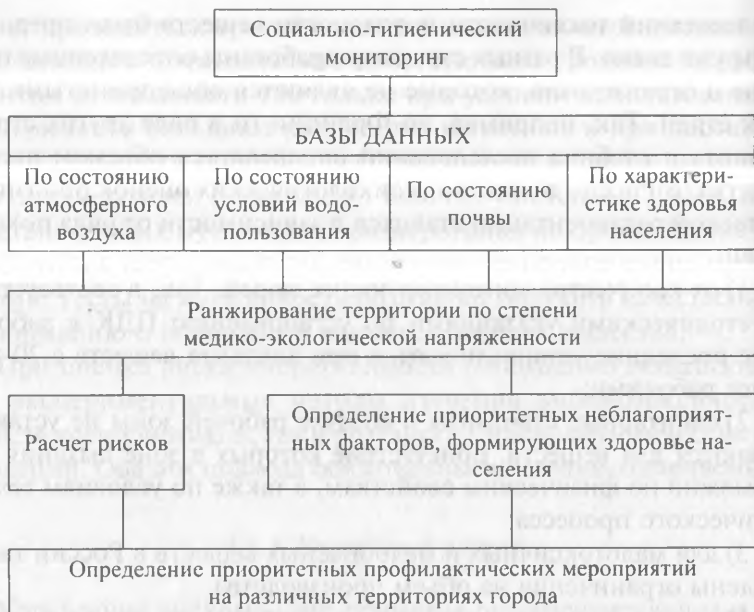


Рис. 4.4. Методические подходы к определению приоритетных профилактических мероприятий

— анализа профессиональной заболеваемости и инвалидизации на предприятии в динамике за 10 лет.

Удобной формой оценки опасности поражения людей является зонирование территории города по степени риска.

Л.П. Елохин исходя из зарубежного опыта и состояния системы безопасности в нашей стране предлагает следующие уровни риска поражения людей при авариях на химически опасных объектах.

Вероятность поражения

Зона

более 10^{-4}

— недопустимого риска

менее 10^{-4} и более 10^{-5}

— зона жесткого контроля
риска

менее 10^{-5}

зона приемлемого риска

Для действия учреждений, домов престарелых и лечебных заведений предлагается снизить максимально приемлемое значение степени риска на один порядок, учитывая то обстоятельство, что дети, престарелые и больные поражаются при значительно меньших значениях доз высокоядовитых веществ. На рис. 4.4 приведен

вариант социально-гигиенического мониторинга при определении приоритетных профилактических мероприятий в городских условиях.

Рабочий согласен подвергаться небольшому риску за компенсацию. Максимальным для общества должен быть полезный эффект, а не запреты. Необходимо определять запреты и полезные эффекты при различных уровнях риска, а затем соответственно этому избрать политику. В случае производства и применения лекарств необходимо тщательно изучить соотношение «опасности—выгода». Наиболее трудная проблема при анализе «риск—выгода» — это сопоставление существующих выгод с потенциальными опасностями в будущем. Оценка «риск—польза» объективно изучает краткосрочные и долгосрочные риски для жизни и благополучия человека.

Глава 5

ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ДЕЙСТВИЯ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

1. Общие проблемы отдаленных последствий влияния ксенобиотиков

Внедрение во все сферы народного хозяйства новых химических соединений ставит перед гигиеной и токсикологией ряд проблем, среди которых одной из самых актуальных является проблема защиты человека и его потомства от возможных отдаленных последствий их воздействия. Неблагоприятные отдаленные последствия в зависимости от масштабности их действия могут касаться как отдельных личностей или групп лиц, так и широких слоев населения крупных промышленных городов и даже стран и проявляться разнообразными патологическими реакциями, некоторые из которых возникают спустя годы или даже десятки лет после первичного контакта с вредным агентом.

Отдаленные последствия могут проявиться в виде аллергических реакций, эмбриотропных эффектов с разнообразной гаммой действия от гибели плода до нарушений в закладке тканей и органов плода с появлением уродств (тератогенная патология). Существенную роль при этом играют генетические нарушения, связанные с действием веществ, обладающих мутагенной активностью. Особенно грозные отдаленные последствия возникают при воздействии канцерогенных агентов как химических, так и физических (проникающая радиация, УФ-излучение, электромагнитные волны), а также биологических (вирусы, некоторые паразитарные инфекции).

Все химические соединения с мутагенным и канцерогенным эффектом условно можно разделить на две группы: вещества с первичными канцерогенными и мутагенными свойствами (например, нитрозамиды) и вещества, специфическая активность которых

наблюдается после метаболических превращений под влиянием микросомальных ферментов (например, ароматические амины, нитрозамины и др.). Обнаружено, что многие канцерогены в результате метаболической активации становятся мутагенами.

Достижения последних десятилетий сделали возможным совместное рассмотрение некоторых аспектов мутагенеза и канцерогенеза. Появляется все большее количество данных, свидетельствующих о том, что в большинстве случаев соматические мутации способствуют, вероятно, превращению нормальных клеток в злокачественные. Поэтому способность химического вещества оказывать на организм мутагенное действие одновременно имеет отношение и к проблеме канцерогенной опасности.

Современный уровень знаний позволяет считать доказанным роль химических канцерогенов в возникновении злокачественных новообразований. По оценке экспертов ВОЗ от 70 до 90% случаев злокачественных опухолей у людей связано с воздействием канцерогенных внешних факторов. А.П. Андрианов и соавт. (1989) приводят данные о развитии опухолей в разных странах: связанных с особенностями пищевого рациона в 35–50%, с курением табака 22–30%, с профессиональными вредностями — 4–38%, с потреблением алкогольных напитков — 3–5%, с инфекционными заболеваниями — 1–15%, с особенностями репродуктивного и сексуального статуса — 1–13%, с антропогенным загрязнением среды — 1–5%, с лекарственными препаратами и лечебно-диагностическими процедурами — 1–4%, с солнечным светом (УФ-излучение) — 1–19%, с продуктами промышленного производства — 1–2%.

Химические канцерогены в настоящее время обнаружены среди различных классов химических соединений: полициклических ароматических углеводородов, нитрозосоединений, ароматических amino- и азосоединений, металлов и металлоидов. Реальную опасность могут представлять природные продукты, такие как асбест или микотоксины (афлатоксин B₁, B₂, G₁, G₂). Несмотря на существенные различия в структуре канцерогенных агентов, имеются общие закономерности их действия. Прежде всего наличие длительного латентного периода от момента контакта до возникновения опухоли. Так, например, латентный период профессиональных опухолей мочевого пузыря у рабочих, контактирующих с 2-нафтиламином или бензидином, составляет от 3 до 20 лет; при работе с асбестом от 7 до 21 года, а при контакте с мышьяком опухоли кожи могут развиваться спустя 30–40 лет. Длительность латент-

ного периода зависит от канцерогенной активности вещества, интенсивности и продолжительности контакта организма с канцерогенным агентом. Другой закономерностью является стадийность морфологических изменений, предшествующих развитию рака. Эти стадии включают диффузную неравномерную гиперплазию клеток, очаговые пролифераты, доброкачественные и злокачественные опухоли (Л.М. Шабад, 1967). И, наконец, установлена двустадийность канцерогенеза. На первой стадии (стадии инициации) канцерогенный агент превращает нормальные клетки в латентные, или дремлющие опухолевые клетки. На второй стадии (стадии промоции или активации) происходит активация этих клеток пролиферирующими агентами и превращение их в активные, пролиферирующие опухолевые клетки. Следует, однако, отметить, что присутствие дополнительного агента (промотора) не обязательно для индукции опухоли: он необходим лишь в случае действия так называемого неполного канцерогена или полного канцерогена, но используемого в таких низких дозах, которые обычно не вызывают опухоли. Таким образом, полный канцероген, действующий на ткани в достаточно высокой дозе, обладает как иницирующим, так и промоцирующим эффектом.

Большой вклад в дело мировой экспертизы канцерогенности химических соединений внесло Международное агентство по изучению рака (МАИР, Франция). С 1971 по 2000 гг. были рассмотрены и опубликованы в 77 монографиях материалы по более чем 800 химическим агентам, продуктам и производственным процессам, которые могли представить риск возникновения опухолей человека. Все соединения были распределены на 4 группы. К первой группе отнесены вещества (факторы), имеющие безусловные доказательства канцерогенности для человека — их всего 74. Из этого количества 13 приходится на производственные процессы и 61 на химические соединения, хронические инфекции, вредные бытовые привычки, пищевые загрязнители, лекарственные препараты. Ко второй группе отнесены 282 химических вещества и производственных процессов с возможной канцерогенной активностью для человека. К третьей — 480 соединений, канцерогенность которых для человека не доказана. Четвертую группу составляют бесспорно не канцерогенные агенты (например, капролактамы).

Антропогенные загрязнения природной среды канцерогенами и возможность попадания онкогенных агентов в организм человека с пищей, водой, лекарственными препаратами диктует необходимость проведения жесткого контроля за их уровнем,

распространением в среде и, тем самым, осуществлять профилактические мероприятия по предотвращению онкологических заболеваний.

Мониторинг рассматривается как один из элементов профилактики. Наиболее широкому экологическому мониторингу подвергаются ПАУ (полициклические ароматические углеводороды) и, в первую очередь — бенз(а)пирен (БП). Это связано с тем, что он является канцерогеном, образующимся при неполном сгорании любого органического топлива. Для определения БП, являющегося индикатором, разработан флуоресцентно-спектральный метод анализа.

Вторая группа канцерогенов, подлежащих мониторингу, это нитрозосоединения (НС). Возможность мониторинга стала реальной после разработки в США хемилюминесцентного метода обнаружения летучих нитрозаминов. Из различных НС чаще всего обнаруживают N-нитрозодиметиламин, который предлагается в качестве индикаторного вещества.

В отношении других групп канцерогенов проводится лишь выборочный мониторинг (определение содержания ряда металлоидов, диоксида, асбеста и микотоксинов). Существующие прямая зависимость между дозой канцерогена и эффектом действия и обратная — между этими величинами и латентным периодом возникновения опухоли позволили рекомендовать в ряде случаев нормирование канцерогенов с установлением максимально уменьшенного риска. Следует отметить, что уменьшение дозы не гарантирует безвредность воздействия, однако, гарантирует значительное удлинение латентного периода возникновения опухоли с высокой вероятностью выхода его за пределы жизни человека.

Прежде всего были предложены ПДК для БП: в атмосферном воздухе населенных мест на уровне $0,1 \text{ мкг}/100 \text{ м}^3$, для воздуха рабочей зоны $15 \text{ мкг}/100 \text{ м}^3$, для воды водоемов на уровне $0,005 \text{ мкг}/\text{л}$ и для почвы $20 \text{ мкг}/\text{кг}$.

Уменьшить уровень воздействия канцерогенных агентов можно также проведением специальных химико-технологических процедур, направленных на исключение канцерогенных полупродуктов из производственных процессов или организацией специальных мероприятий по герметизации и автоматизации или установкой фильтров для устранения вредных выбросов во внешнюю среду при получении опасных соединений. Существенное значение могут иметь также санитарно-гигиенические и медицинские меры вплоть до специального профессионального отбора лиц, поступающих на особо вредные производства, и разработки фармакологических средств,

препятствующих канцерогенному действию химических агентов. Эпидемиологические исследования, сыгравшие за последние годы очень важную и зачастую решающую роль в выявлении профессиональных канцерогенных факторов, значительно расширили представление о масштабах распространения рака, обусловленного внешними воздействиями. Если учесть, что существует реальная опасность миграции промышленных канцерогенных вредностей за пределы производства, то можно представить себе масштабность таких воздействий.

В 1995 году Санэпиднадзором России был создан перечень веществ, продуктов, производственных процессов, бытовых и природных факторов, канцерогенных для человека (ГН.11. 029–95 (гигиенические нормативы) М.: Госкомсанэпиднадзор, 1995). Документ составлен по материалам Международного агентства по изучению рака и данных отечественных исследователей.

В первом разделе этого документа приводится перечень веществ и производственных процессов с доказанной для человека канцерогенностью. Здесь указаны следующие соединения и промышленные продукты, производимые и используемые промышленностью, природные канцерогены.

1. 4-Аминодифенил.
2. Асбесты.
3. Афлотоксины (B_1 , B_2 , G_1 , G_2).
4. Бензидин.
5. Бензол.
6. Бенз(а)пирен.
7. Бериллий и его соединения.
8. Бисхлорметилловый и хлорметилловый (технический) эфиры.
9. Винилхлорид.
10. Иприт сернистый.
11. Кадмий и его соединения.
12. Каменноугольные и нефтяные смолы, пски и их возгоны.
13. Минеральные масла неочищенные и не полностью очищенные.
14. Мышьяк и его неорганические соединения.
15. 1-Нафтиламин, технический, содержащий более 1% 2-нафтиламина.
16. 2-Нафтиламин.
17. Никель и его соединения и смеси соединений никеля.
18. Сажи бытовые.
19. Сланцевые масла.
20. Тальк, содержащий асбестоподобные волокна.

21. Хрома 6-валентного соединения.

22. Эрионит.

23. Этилена оксид.

Далее приведены производственные процессы, представляющие опасность развития злокачественных новообразований у рабочих.

1. Деревообрабатывающее и мебельное производство с использованием фенол-формальдегидных и карбамид-формальдегидных смол в закрытых помещениях.

2. Медеплавильное производство (плавильный передел, конверторный передел, огневое рафинирование).

3. Производственная экспозиция к радону в условиях горнодобывающей промышленности и работы в шахтах

4. Производство изопропилового спирта.

5. Производство кокса, переработка каменноугольной, нефтяной и сланцевой смол, газификация угля.

6. Производство резины и резиновых изделий.

7. Производство технического углерода.

8. Производство угольных и графитовых изделий, анодных и подовых масс с использованием пеков, а также обожженных анодов.

9. Производство чугуна и стали (агломерационные фабрики, доменное и сталеплавильное производство, горячий прокат) и литья из них.

10. Электролитическое производство алюминия с использованием самоспекающихся анодов.

11. Производственные процессы, связанные с экспозицией к аэрозолю сильных неорганических кислот, содержащих серную кислоту.

В этом же разделе приведен и список лекарственных препаратов:

1. Аналгетические смеси, содержащие фенацетин

2. Имуран (азотиоприн)

3. Комбинированная химиотерапия с использованием винкристина, прокарбазина, преднизолона, а также эмбихина и других алкилирующих агентов

4. Мелфалан

5. Метоксален

6. Милеран

7. Тиофосфамид (тиотеф)

8. Треосульфат

9. Хлорамбуцил

10. Хлорнафазин

11. 2-(2-хлорэтил)-3-(4-метилциклогексил)-1-нитрозомочевина

12. Циклоспорин

13. Циклофосфамид (циклофосфан)
14. Эстрогены стероидные (эстрадиол-17 β и его эфиры, эстриол, эстрон, этинилэстрадиол, местранол, конъюгированные эстрогены)

15. Эстрогены нестероидные (диэтилстильбэстрол, диенэстрол, гексэстрол)

16. Эстрогенсодержащие контрацептивы орального применения.

Там же приведены следующие бытовые и природные факторы:

1. Алкогольные напитки
2. Радон
3. Солнечная радиация
4. Табачный дым
5. Табачные продукты бездымные.

Во втором разделе перечня указаны вещества, лекарственные препараты и производственные процессы, вероятно, канцерогенные для человека.

Соединения и продукты, производимые и используемые промышленностью:

1. Акриламид
2. Акрилонитрил
3. Бенз(а)антрацен
4. 1,3-Бутадиен
5. Винилбромид
6. Дибенз(а,h)антрацен
7. Диметилкарбамоилхлорид
8. Диметилсульфат
9. Диэтилсульфат
10. Иприт азотистый
11. Каптафол
12. Красители на основе бензидина
13. Кремнезем кристаллический
14. Креозоты
15. 4,4-Метилен бис(2-хлоранилин)
16. N-Метил-N-нитро-N-нитрозогуанидин
17. N-Нитрозодиметиламин
18. N-Нитрозодиэтиламин
19. Отработавшие газы дизельных двигателей
20. Полихлорированные бифенилы
21. Пропилена оксид
22. Стирол-7,8-оксид
23. орто-Толуидин

24. Трис(2,3-дибромпропил) фосфат
25. Формальдегид
26. пара-Хлор-орто-толуидин
27. Эпихлоргидрин
28. Этилендибромид
29. N-Этил-N-нитрозомочевина.

Также перечислен ряд лекарственных препаратов.

1. Адриамицин
2. Андрогенные (анаболические) стероиды
3. Азациитидин
4. Бисхлорэтил нитрозомочевина (BCNV)
5. N-Метил-N-нитрозомочевина
6. 5-Метоксипсорален
7. Прокарбазин
8. Фенацетин
9. Хлорамфеникол (левомицетин)
10. Хлорозотоцин
11. 1-(2-Хлорэтил)-3-циклогексил-1-нитрозомочевина (CCNU)
12. Цисплатин.

Перечень снабжен таблицей (табл. 5.1) по установлению ПДК для ряда канцерогенных соединений и продуктов

Таблица 5.1

Предельно допустимые концентрации канцерогенных веществ

Наименование канцерогенного фактора	Величины ПДК				
	Воздух рабочей зоны, мг/м ³	Воздух населенных мест, мг/м ³	Вода, мг/л	Продукты питания мг/кг	Почва, мг/кг
1. Асбесты (асбест природный и искусственный, асбестопородные пыли: асбеста более 20%, асбестопородные пыли; содержание асбеста менее 20%; асбоцемент)	2,0/0,5 2,0/4,0 4,0/2,0	0,06 вол/мл ³			
2. Афлатоксины (В)	—	—	—	0,005	
3. Бензол	15/5	15/0,1	0,5	—	0,3
4. Бенз(а)пирен	0,00015	0,000001	0,000005	—	0,02
5. Бериллий и его соединения	0,001	—	0,0002	—	—

Наименование канцерогенного фактора	Величины ПДК				
	Воздух рабочей зоны, мг/м ³	Воздух населенных мест, мг/м ³	Вода, мг/л	Продукты питания мг/кг	Почва, мг/кг
6. Винилхлорид	5/1	—	0,05	—	—
7. Кадмий и его соединения	0,05/0,01	0,0003	0,001	0,03–1,0	—
8. Восгоны каменноугольных смол и пеков (в зависимости от содержания бенз(а)пирена: – менее 0,075 % – 0,075–0,15 % – 0,15–0,3 %	0,2 0,1 0,05				
9. Минеральные масла неочищенные и не полностью очищенные (минеральные масла нефтяные)	5,0	—	—	—	—
10. Мышьяк и его неорганические соединения	0,04/0,01	0,003	0,05	0,05–1,0	2,0
11. Никель, его соединения и смеси соединений никеля: – карбонил; – хромфосфат никеля – растворимые соли; – никеля оксид, металл никель; – смеси соединений никеля	0,0005 0,005 0,005 0,005 0,05	0,0002 0,001	0,1	—	4,0
12. Тальк, содержащий асбестоподобные волокна	2,0/1,0	0,05	—	—	—
13. Хрома 6-валентного соединения: – трехокись хрома – хроматы, бихроматы	— 0,01	0,0015	0,05	—	6,0
14. Этилена оксид	1,0	0,03	—	—	—
15. Акриламид	0,2	—	0,01	—	—
16. Акрилонитрил	0,5	0,03	—	—	—
17. 1,3-Бутадиен	100	1,0	0,05	—	—
18. Диметилсульфат	0,1	—	—	—	—

Наименование канцерогенного фактора	Величины ПДК				
	Воздух рабочей зоны, мг/м ³	Воздух населенных мест, мг/м ³	Вода, мг/л	Продукты питания, мг/кг	Почва, мг/кг
19. N-нитрозодиметил-амин	—	0,00005	—	0,002–0,0003	—
20. N-нитрозодиэтиламин	—	—	—	0,002–0,0003	—
21. Пропилена оксид	1,0	0,08	0,01	—	—
22. Орто-толуидин	1,0/0,5	—	—	—	—
23. Формальдегид	0,5	0,003	0,05	—	7,0
24. Эпихлоргидрин	1,0	0,2	0,01	—	—

Учитывая важность проблемы возникновения профессиональных опухолей, приводим некоторые сведения о риске онкогенной опасности ряда производственных процессов.

Продукты производства сажи, смолы и минеральных масел характеризуются содержанием в них различных полициклических ароматических углеводородов (ПАУ) и, в первую очередь, канцерогенного бенз(а)пирена (БП). ПАУ, обладающие канцерогенным действием, могут входить в состав сырой нефти, но в основном, они образуются при термической (свыше 350 °С) переработке горючих ископаемых (каменного угля, древесины, нефти, сланцев) или при неполном сгорании последних. Наиболее канцерогенными являются продукты сухой перегонки каменного угля. При коксовании образуются каменноугольная смола, минеральные масла и твердый остаток — пек, обладающие канцерогенным действием. Эти продукты могут быть причиной возникновения профессионального рака кожи у рабочих, имеющих с ним контакт при их производстве или применении (получение смазочных масел, пропитка шпал и др.).

Продукты сланцеперерабатывающей промышленности также обладают бластомогенными свойствами. К ним относятся камерная, туннельная и генераторная смолы, котельное топливо, шпалопропиточное масло, битумы, сажа.

При высокотемпературной переработке нефти и газа образуются разнообразные ПАУ, в том числе и канцерогенные. К числу

таких продуктов относятся мазуты, гидрон, битумы, минеральные масла, парафин, пиролизные смолы, сажа и др. Практически во всех этих веществах имеется канцерогенный БП, обнаружение которого считается показателем канцерогенности продукта. При длительном контакте с вышеуказанными продуктами в условиях профессиональной деятельности у рабочих могут развиваться опухоли кожи и легких. Профессиональные опухоли кожи были зарегистрированы у рабочих нефтеперерабатывающих производств, имеющих контакт с неочищенным парафином (Баленко Н.В. и др., 1981). У рабочих, постоянно соприкасающихся со смолами, битумами и асфальтами при покрытии дорог и крыш, рак кожи встречается в 4 раза чаще, чем у населения (Selikoff I. et al., 1975). В Англии при работе с минеральными маслами отмечена высокая частота опухолей кожи, мошонки и рук. Профессиональные опухоли легких описаны у работников газовой промышленности и коксовых печей, а также при действии нефтепродуктов, содержащих БП. Значительно повышена частота рака легких у рабочих в цехах электролиза алюминия (Константинов В., 1974), где по старой технологии употреблялись самообжигающиеся аноды, содержащие пек (IARC, 1984).

Производство ароматических аминсоединений. Соединения этого класса могут вызвать у человека опухоли мочевого пузыря. Впервые профессиональный рак мочевого пузыря был описан Реном в 1895 году. Предполагалось, что причиной развития опухолей является анилин, так как они возникали лишь у рабочих анилиновых производств, и этот вид опухолей называли «анилиновым» раком. В дальнейшем же было установлено, что причиной этого вида рака является не анилин, а 2-нафтиламин, бензидин и 4-аминодифенил. Обнаруживаемые изредка случаи опухолей мочевого пузыря у рабочих, имеющих контакт с техническим 1-нафтиламином, объясняют действием канцерогенных примесей 2-нафтиламина, составляющих 4–5%.

В настоящее время имеются достаточно убедительные эпидемиологические данные, подтвержденные экспериментальными исследованиями (Плисс Г.Б., 1979) о канцерогенной опасности для человека орто-толуидина (Хлебникова, 1970).

Хотя опухоли мочевого пузыря встречаются преимущественно у лиц, связанных с производством красителей, имеются наблюдения об учащении развития подобных опухолей у рабочих резиновой и кабельной промышленности.

Добыча и переработка асбеста и других волокнистых материалов. У рабочих асбестодобывающей и асбестперерабатывающей промышленности отмечается высокая заболеваемость раком легких,

мезотелиомами плевры и брюшины, а также опухолями желудка, матки и др. Асбест входит в состав более 3 тысяч изделий различного назначения (асбестотекстильные, асбестоцементные изделия, асбесторезиновые, фрикционные, теплоизоляционные материалы и т.д.). Установлено широкое распространение волокон асбеста также и вне производственной зоны. Канцерогенность асбеста повышается с уменьшением диаметра его волокон и зависит от их типа. Наиболее опасными считаются добыча и обогащение асбеста. Смертность от рака легких среди мужчин и женщин, занятых на добыче асбеста, соответственно в 4,6 и 6,8 раза, а работающих на обогащении асбеста в 5,8 и 14,7 раза выше смертности от этой же опухоли всего населения.

Установлено потенцирующее действие курения на развитие опухолей легких при работе с асбестом. Анализ клинических наблюдений и данные аутопсий свидетельствуют о патогномоничности мезотелиом для действия асбеста. Углубленные эпидемиологические обследования в 80% случаев устанавливают связь заболевания с асбестом. Имеются доказательства также риска развития рака легких и мезотелиом у рабочих, занятых на производстве талька, содержащего асбестоподобные волокна (IARC, 1987).

Опухоли такого же характера были отмечены у лиц, контактировавших с эрионитом — цеолитовым минералом, используемым в Турции для строительства домов (IARC, 1987).

Работа с хромом и некоторыми соединениями хрома. Хром и его соединения применяются во многих отраслях промышленности (сталелитейной, машиностроительной, электрохимической, органических красителей и др.). Среди рабочих, имеющих контакт с хромом, рак органов дыхания (легких, гортани) — явление достаточно частое. Смертность от рака легких рабочих в возрасте и старше 50 лет со стажем работы с хромом 17 лет в 10–40 раз выше, чем у остального населения.

Показан также повышенный риск развития опухолей легких у рабочих, занятых хромированием или производящих хромовые красители. Несмотря на обширные эпидемиологические и экспериментальные исследования, окончательно еще не выяснено, какие именно соединения хрома обладают канцерогенными свойствами. Полагают, что причиной развития опухолей могут быть соединения 6-валентного хрома (хроматы и бихроматы), а 3-валентный хром новообразований не вызывает (IARC, 1990).

Работа с никелем. Эпидемиологические данные с бесспорностью свидетельствуют о том, что у рабочих, занятых очисткой никеля,

часто возникают опухоли полости носа, придаточных пазух, легких. Профессиональные опухоли органов дыхания описаны у рабочих, занятых в производстве электролитического рафинированного никеля, на никелевых рудниках при первичной обработке руды.

Обследование уральских и заполярных никелевых производств показало повышение смертности среди рабочих во всех пирометаллургических и электролизных цехах и особенно в обжигово-восстановительных цехах. Смертность от рака легкого была в 4,7, а от рака желудка в 4,6–7,3 раза выше, чем у остального населения (Сакнынь А.В., Шабынина Н.К., 1974). Работники никелевых предприятий заболели раком легких не только чаще, но и раньше (в более молодом возрасте), чем работники других предприятий. Развитие рака связывают с воздействием аэрозолей, содержащих никель и различные его соединения (сернокислые и хлористые соли, сульфиды, закиси) (IARC, 1990).

Работа с мышьяком и его соединениями. Данные о канцерогенности мышьяка и его неорганических солей основаны, главным образом, на эпидемиологических наблюдениях. Обнаружены опухоли кожи, легких, придаточных пазух, печени, желудочно-кишечного тракта при длительном контакте с мышьяком при извлечении его из руд, при производстве инсектицидов и гербицидов, содержащих мышьяк.

Канцерогенное для человека действие иприта. При анализе частоты рака дыхательных путей у участников Первой мировой войны, подвергшихся действию иприта, установлено повышение частоты заболевания по сравнению с лицами, не имевшими контакт с ипритом (Veebe G., 1960).

Подземная добыча диоксида железа. У шахтеров, занятых подземной разработкой гематита (двуокиси железа) в Англии и Франции, обнаружена повышенная частота рака легких (Tola et al., 1981), тогда как у рабочих карьеров, работающих на поверхности, учащения развития опухолей не отмечено. Предполагается, что развитие опухолей легких обусловлено действием радиоактивного радона, а также комбинацией действия кремния и диоксида окиси железа.

Контакт с бихлорметилловым эфиром или с хлорметилловым метилловым эфиром. Работа с этими продуктами приводит к развитию у людей мелкоклеточного рака легких. Эти соединения используются в промышленности в качестве промежуточных продуктов органического синтеза, органических растворителей, бактерицидов и т.д.

Производство изопропилового спирта. Имеются также убедительные эпидемиологические данные о канцерогенности для человека производства изопропилового спирта. В этих производствах рабочие контактируют также и с изопропиловыми маслами. У рабочих выявлена повышенная частота рака околоносовых пазух и гортани (IARC, 1974).

Работа с бензолом. Бензол очень широко используется в качестве растворителя. Установлена достоверная связь развития лейкозов у рабочих, длительно контактировавших с бензолом. Исследования, проведенные в трех странах на четырех производствах, убедительно показали канцерогенность бензола, индуцирующего миелоидный лейкоз. Когортное исследование, проведенное в Китае на более, чем 28 тыс. рабочих, контактировавших с бензолом, показало 6-кратное учащение заболевания лейкозом (IARC, 1982).

Деревообрабатывающее, мебельное и кожевенное производство. Эпидемиологическими исследованиями доказано, что у рабочих мебельных и обувных фабрик достоверно чаще развиваются рак полости носа, а также мочевого пузыря и лейкозы (IARC, 1981).

Производство резины. Производство резины признано опасным в канцерогенном отношении. По данным английских исследователей от опухолей мочевого пузыря рабочие резиновой промышленности погибали в два раза чаще, чем остальное население (Case R., 1986). В дальнейшем было отмечено также учащение рака мочевого пузыря у рабочих электрокабельной промышленности (Fox A. и et all., 1976). Аналогичные публикации появились и в США (Mancuso T. и et all., 1968). В связи с использованием в резиновой промышленности огромного числа разнообразных химических соединений не представляется возможным в настоящее время точно установить этиологический фактор, обуславливающий развитие опухолей у рабочих (IARC, 1982).

Производство винилхлорида. В настоящее время не вызывает сомнений канцерогенное действие на человека винилхлорида. Его онкогенные свойства первоначально были установлены в опытах на животных (Viola P. et all., 1971, Maltoni et all., 1974). Спустя три года после этих экспериментов у рабочих, длительно контактировавших с винилхлоридом, были обнаружены ангиосаркомы печени, а затем опухоли и других локализаций, вплоть до опухолей мозга и легких (IARC, 1979).

Отмечены многочисленные заболевания раком легких у американских шахтеров урановых шахт (Wagoner J., 1976).

2. Изучение канцерогенного действия химических веществ и продуктов

2.1. Отбор веществ для изучения канцерогенной активности

В первую очередь следует брать на испытание вещества, которые подозрительны в отношении их канцерогенных свойств в связи с профпатологическими и эпидемиологическими данными, свидетельствующими о появлении опухолевых заболеваний среди людей, имеющих с ними контакт. Во-вторых — вещества, которые получают широкое распространение среди населения, могут находиться в воздухе, почве, пищевых продуктах и по своему химическому составу близки к веществам, канцерогенная активность которых уже известна. Подозрение могут вызывать и такие вещества, которые обладают гормоноподобными или стимулирующими рост свойствами, а также соединения, близкие к ним по химической структуре.

В таблице 5.2 приведены виды животных, используемые в экспериментах, и пути введения для отдельных классов химических веществ, среди которых наиболее часто встречаются бластомогенные соединения.

Таблица 5.2

Виды животных и пути введения, рекомендуемые для исследования по выявлению канцерогенной активности (по А.П. Шицковой и соавт., 1977)

Вещества	Вид животных	Пути введения
Полициклические ароматические углеводороды	Мыши	Смазывание кожи, подкожное
	Кролики, крысы, хомячки	Смазывание кожи
Ароматические аминосоединения, азокрасители	Мыши, крысы, собаки, хомячки	Подкожное, в трахею
Алифатические углеводороды, тиомочевина, тιοацетамид, тιοурацил, ацетамид, карбаматы, эпоксиды	Мыши, крысы	Скармливание, подкожное
Нитрозосоединения	Мыши, крысы, хомячки	Подкожное, скармливание
Металлы	Мыши, крысы	Спаивание с питьевой водой, скармливание, подкожное
Радиоактивные вещества	Мыши, крысы, собаки	Внутримышечная имплантация, внутривенное и внутрилегочное введение, внутрикостная имплантация, ингаляция

В соответствии с рекомендациями Международного агентства по изучению рака вещество, оказавшееся канцерогенным для животных, должно рассматриваться как потенциально опасное в онкогенном отношении для человека. Поэтому даже если соответствующие эпидемиологические доказательства отсутствуют, необходимо провести мероприятия, максимально уменьшающие воздействие потенциально опасного вещества на человека. Канцерогенная активность химических веществ может быть обнаружена при длительных исследованиях на животных. Трудность проведения соответствующих исследований на животных заключается в их сложности, длительности и трудоемкости. В настоящее время считается, что бесспорным доказательством опасности канцерогенного действия химических веществ на человека является факт установления их канцерогенной активности в опытах на млекопитающих.

2.2. Оценка канцерогенной активности химических веществ в опытах на животных

Основные материалы по изучению химических веществ изложены в «Методических рекомендациях по исследованию канцерогенных свойств химических веществ и биологических продуктов в хронических опытах на животных» (М.—Л., 1981; Пылев Л.Н. и др. 2000).

Для выявления канцерогенной активности химических соединений в эксперименте используют различные виды лабораторных животных: мышей, крыс, хомячков, кроликов, собак и др. Однако, наиболее часто используются мыши и крысы, так как продолжительность жизни этих животных дает возможность получить ответ на поставленный вопрос в наиболее приемлемые сроки. Именно на этих животных произведено подавляющее большинство онкологических экспериментов. И поэтому при испытании новых веществ может быть использован огромный сравнительный материал.

При выборе подопытных животных следует выбирать не только тот или иной вид, но и линию с ее онкологической характеристикой.

Наиболее известными линиями мышей являются линия А, в которой часто встречаются спонтанные опухоли молочной железы и аденомы легких, линии СЗН и СЗНА также с высокой частотой рака молочной железы и часто встречающимися опухолями печени (особенно у самцов) и низкораковые линии С57Bl, СС57.

В отношении спонтанных опухолей у мышей и крыс отмечается их учащение с возрастом.

Испытание должно проводиться на животных обоего пола вследствие того, что самцы и самки могут иметь различную чувствительность к химическим канцерогенам. Низкораковые линии кажутся предпочтительнее: у них канцероген вызывает индукцию опухолей, а не ускорение их роста, тогда как высокораковые линии явно чувствительнее к канцерогенам именно вследствие вызываемого последними усиления спонтанного канцерогенеза.

Для тестирования канцерогенной активности химических веществ берется не менее 50 животных на один метод введения (самцов и самок поровну) в возрасте 1,5–2 месяцев (при условии хорошей выживаемости и при отсутствии выраженного токсического эффекта вещества и интеркуррентных инфекций). В контрольной группе должно быть такое же количество животных. При одновременном испытании нескольких веществ количество животных в контроле должно быть большим, чем в каждой подопытной группе. Предлагают формулу $50\sqrt{n}$, где n — количество испытываемых веществ.

Для получения статистически значимых результатов (в тех случаях, когда в контрольных группах опухолей нет и одинаковое число животных достигло возраста возникновения опухолей), можно пользоваться данными табл. 5.3 (Boyland, 1957).

Для доказательства канцерогенности испытываемого вещества необходимо, чтобы к концу опыта (не менее 2 лет) выжило бы, по крайней мере, 10–12 животных (табл. 5.3, 5.4).

Таблица 5.3

Необходимое количество животных в контрольной и подопытной группах и требуемая минимальная частота случаев с опухольми в подопытной группе

Число животных в каждой группе	Требуемая минимальная частота случаев с опухольми в подопытной группе (%)	Число животных в каждой группе	Требуемая минимальная частота случаев с опухольми в подопытной группе (%)
4	100	30	13
6	66,7	35	11,4
10	40,0	50	8,0
15	26,7	75	5,3
20	20,0	100	4,0
25	16,0	$P = 0,025$	$P = 0,025$

При расчете количества животных на группу комитет экспертов ВОЗ (1969) рекомендует учитывать следующее: 1) ожидаемое количество опухолей в контроле; 2) ожидаемую смертность животных от разных причин; 3) минимальные различия в частоте опухолей между контрольной и опытной группами, которые опыт должен обнаружить; 4) степень желаемой значимости этих различий; 5) достаточны ли будут только качественные (альтернативные) различия (наличие или отсутствие опухолей) или должны быть приняты во внимание также количественные аспекты, такие, например, как время появления опухолей.

Таблица 5.4

Минимальные различия ($P \leq 0,05$) между данными контрольной (К) и опытной (О) группой при возникновении опухолей (по Л.М. Шабаду, 1970)

Количество животных с опухолями в группах									
50		40		30		20		10	
К	О	К	О	К	О	К	О	К	О
0	6	0	6	0	6	0	6	0	5
2	8	2	8	1	8	1	7	1	7
5	13	4	11	3	11	2	9	2	8
10	19	8	17	6	14	4	11	3	9
15	25	12	21	9	17	6	13	4	10
20	30	16	25	12	20	8	15	5	10
25	35	20	29	15	23	10	17	6	—
30	40	24	33	18	26	12	18	7	—
35	44	28	35	21	28	14	20	8	—
40	47	32	38	24	30	16	—	9	—
45	—	36	—	27	—	18	—	—	—

Частота возникновения опухолей обычно оценивается по отношению к числу животных, доживших до появления (обнаружения) первой опухоли. Подопытные животные должны быть помечены. Лучше всего использовать способ с ампутацией пальцев на лапках. В течение опыта следует регулярно проводить осмотр животных и их взвешивание (не реже одного раза в 1–2 недели). Ослабевших животных лучше своевременно умерщвлять, чтобы получить материал, пригодный для микроскопического исследования.

Особое значение могут иметь особенности и качество питания. Ухудшение условий содержания и питания подопытных животных ведет к снижению возможности получения у них опухолей, что может существенно отразиться на результатах опыта. Показано, что скармливание подопытным животным особенно калорийной пищи и, в частности, добавление в рацион жиров способствует увеличению числа возникающих опухолей и их более раннему появлению.

При работе с заведомо канцерогенными веществами в большинстве случаев опыт должен быть длительным, как и в случаях с еще не изученными химическими веществами, которые следует вводить животным в течение всей их жизни. Большая длительность опыта представляет то преимущество, что даже слабоканцерогенное вещество проявит свое действие. Вместе с тем большая длительность опыта имеет и свои недостатки: подопытные животные стареют, а с возрастом учащаются спонтанные новообразования, которые подчас нелегко отличить от индуцированных испытуемым веществом. Вот почему так важно обеспечение экспериментов контрольной группой животных.

Неотъемлемой частью всего исследования является морфологическое изучение полученного материала. Тщательное вскрытие животных и соответствующее подробное микроскопическое изучение являются совершенно обязательными. Все животные, павшие по ходу опыта, подлежат морфологическому исследованию. Когда приходится забивать животных в определенные сроки, лучше всего их усыплять эфиром.

Результаты вскрытия должны строго протоколироваться. Для микроскопического исследования берут в первую очередь все опухоли, а также органы и ткани с патологическими изменениями. Методы гистологической обработки материала для микроскопического исследования не должны отличаться от общепринятых (см. соответствующие руководства).

Введение испытуемого вещества должно продолжаться на протяжении всего эксперимента в течение не менее 2-х лет для крыс и 18 мес. для мышей и хомячков или заканчиваться за несколько недель до забоя животных. Наблюдение за животными (общая продолжительность опыта) должно проводиться до их естественной гибели.

Пути введения испытуемых веществ могут быть различными: смазывание кожи (у мышей — межлопаточной области, у кроликов — кожи ушей); введение под кожу (инъекции масляного или другого раствора); введение в пищеварительный тракт (с кормом,

с питьевой водой, через желудочный зонд); интратрахеальное введение (ингаляция, интубация, путем трахеотомии); имплантация в различные ткани и органы; введение в полость брюшины, плевры; внутривенные инъекции и т.д. При испытании новых химических веществ на канцерогенность рекомендуется использовать хотя бы два различных способа введения. Путь введения по возможности должен быть таким же, каким вещество попадает в организм человека.

Выбор дозы зависит от предварительной оценки токсичности испытуемых веществ. Рекомендуется испытывать как максимально переносимые дозы (около $1/3$ от LD_{50}), так и несколько пониженные. В том случае, если при длительном применении дозы, наибольшей из возможных, опухолей не возникает, можно с уверенностью говорить о том, что испытанное в данных условиях химическое вещество неканцерогенно.

При испытании возможного бластомогенного действия каких-либо смол дозировка может быть лишь приблизительной. Однако, и в этом случае можно в известной степени дозировать воздействие, устанавливая определенные стандартные размеры смазываемого участка кожи, уменьшая или увеличивая площадь его поверхности, варьируя концентрацию вещества, а также применяя большее или меньшее количество смазываний или удлиняя или сокращая длительность смазывания. Наиболее часто применяется следующая схема опыта: нанесение на кожу мышей 2–3 раза в неделю ацетонового раствора вещества в концентрации 0,3–0,5%; всего 30–50 раз за 4–6 месяцев. Вопрос о минимально эффективных дозах бластомогенных веществ должен рассматриваться в непосредственной связи с установлением предельно допустимых доз или концентраций (ПДД или ПДК).

Наибольшую важность представляет твердо установленная закономерность зависимости эффекта канцерогенеза от дозы канцерогенного вещества (Шабад Л.М., 1970). Чем больше при прочих равных условиях введенная в организм доза, тем скорее и у большего числа индивидумов появятся опухоли, тем злокачественнее будет их течение. Наоборот, чем меньше канцерогенного вещества попадет в организм, тем меньше будет шансов на возникновение рака, он возникает позже и у меньшего числа животных.

Считается, что конечный результат бластомогенеза зависит от тотальной дозы поглощенного вещества, а латентный период — от ежедневной дозы. Ни одна канцерогенная доза не пропадает, а все они суммируются и, таким образом, никакое канцерогенное воздействие нельзя считать абсолютно безопасным. J. Weisburger, E. Weisburger (1967) допускают, что, поскольку пороговые дозы

существуют для любых фармакологических веществ, канцерогенные агенты не составляют исключения, тем более что при их действии имеется прямая зависимость эффекта от дозы. Weisburger (1968) подчеркивает, что определение неэффективной дозы канцерогенов имеет значение лишь в условиях того эксперимента, в котором она была установлена.

В опытах по выявлению канцерогенного эффекта применяются самые различные растворители.

Основные требования к растворителям. При выборе растворителя следует пользоваться хорошо изученными в этом отношении продуктами. Следует стремиться к выбору наименее «раздражающего» ткани и наименее токсичного растворителя или избрать в качестве растворителя наиболее чистое и однородное в химическом отношении вещество или смесь веществ. Определенным требованием является возможность наиболее точно отмерить количество вводимого в растворитель бластомогенного вещества. При использовании в качестве растворителя сравнительно малоизученных продуктов необходимо ставить специальные контрольные опыты по исследованию возможной их биологической активности и ее характера. Наиболее пригодными растворителями для инъекций являются физиологический раствор, вода и рафинированное растительное масло, а для смазывания — ацетон, спирт. Контрольным животным следует вводить растворители в том же объеме и в те же сроки. Концентрация испытуемого вещества должна быть наиболее высокой, чтобы объем вводимого раствора был минимален.

О канцерогенной активности вещества судят по увеличению частоты опухолей и по их более раннему появлению в тех органах, где они развиваются спонтанно. С этой целью все подопытные и контрольные животные (включая погибших) подвергаются тщательному морфологическому изучению. Точная морфологическая характеристика полученных изменений имеет особо важное значение. Так, например, слабые канцерогенные вещества вызывают не только меньше опухолей, но и относительно больше доброкачественных, и в более поздние сроки, чем сильные. В расчет количества опухолей принимаются только новообразования, идентифицированные при микроскопическом исследовании. Вопрос о наличии канцерогенного действия у изучаемого химического соединения решается путем оценки значимости различий количественных и качественных показателей канцерогенеза — частота, множественность, злокачественность, время появления опухолей, латентный период развития, локализация, строение, выраженность проявления и т.д.

В настоящее время имеется огромный арсенал химических канцерогенов-индукторов опухолей, что позволяет получать экспериментальные модели опухолей любого органа и ткани различного морфологического строения. Достаточно подробно о создании модели описано в книге Л.М. Шабада «Методы определения и изучения бластомогенности химических веществ» (М., 1970).

2.2.1. Возможные осложнения при испытании канцерогенности химических веществ и необходимые меры по их предотвращению

В случае испытания высокотоксичного вещества или веществ, обладающих кумулятивным действием, может наступить ранняя массовая гибель всех или большинства подопытных животных. В таких случаях следует повторить опыт с уменьшенной дозой вещества путем большего разведения или более редких смазываний или введений. Если при коротком латентном периоде (около 6—10 месяцев) ко времени появления первой опухоли в живых остается 20—25 мышей, то опыт можно продолжать, сделав перерыв в смазывании и смазывая реже (например, один раз в неделю).

При неудачном подкожном введении испытуемого вещества или при чрезмерном его объеме оно может вытечь через отверстие укола. Рекомендуется направлять иглу шприца таким образом, чтобы входное отверстие было выше конца иглы после прокола.

При пероральном введении веществ необходимо внимательно следить за массой животных подопытной группы, их смертностью по сравнению с животными контрольной группы и в случае резкого ухудшения их состояния сделать перерыв в даче вещества или уменьшить дозу. Падение массы не должно превышать 10% от массы тела.

Возможные осложнения при интратрахеальном способе введения вещества: а) рефлекторная задержка дыхания сразу после интратрахеального введения раствора или взвеси испытуемого вещества (для спасения животного экспериментатор должен в ритме нормального дыхания животного движениями пальцев оказывать легкое давление на грудную клетку животного с боковых сторон, обычно после нескольких таких движений самостоятельное дыхание животного восстанавливается); б) острая пневмония у некоторых животных, развивающаяся через несколько дней после интратрахеального введения вещества, что может привести к их гибели; в) прорыв трахеи, образование абсцесса, возможность медиастинита.

Разработана схема для оценки результатов тестирования соединений на канцерогенность (МАИР, 1984):

1. Достаточное доказательство канцерогенности. Испытуемое соединение вызвало повышенную частоту злокачественных опухолей: а) у многих видов или линий; б) во множественных экспериментах (особенно при использовании разных путей введения или нескольких доз); в) частота индуцированных опухолей необычно высока, необычны их локализация, тип или возраст, в котором они обнаружены.

2. Ограниченное доказательство канцерогенности. По результатам тестирования вещество могло быть признано канцерогеном, но имеются ограничения: а) результат получен на одном виде, одной линии животных или в одном эксперименте; б) имеются методические погрешности (неадекватные дозы, неадекватный период введения вещества или наблюдения за животными, недостаточное количество животных, неудовлетворительная регистрация результатов опыта); в) индуцированные опухоли часто встречаются спонтанно, их трудно классифицировать как злокачественные на основании одних гистологических критериев (аденомы и аденокарциномы легких, опухоли печени у некоторых линий мышей).

3. Неадекватное доказательство. Имеются грубые нарушения требований к проведению испытаний, вследствие чего нельзя высказаться ни о наличии, ни об отсутствии канцерогенного эффекта.

4. Отсутствие доказательства канцерогенности. Имеются несколько адекватных экспериментов, показывающих отсутствие канцерогенности испытуемого вещества.

В соответствии с классификацией МАИР химические соединения, их смеси, комплексы, производственные и бытовые факторы разделены на четыре группы:

- 1 группа — безусловно канцерогенные для человека
- 2 группа — 2А — вероятно канцерогенные для человека
- 2Б — возможно канцерогенные для человека
- 3 группа — невозможно классифицировать как канцерогенные для человека
- 4 группа — не канцерогенные для человека.

К 1-й группе относятся вещества, имеющие достаточно доказательств канцерогенности для человека, основанных на эпидемиологических исследованиях. Если при неполной доказательности эпидемиологических данных имеются достаточные доказательства канцерогенности в опытах на животных, а также имеются четкие данные, что экспозиция фактора на человеке соответствует известным

механизмам канцерогенеза, то такое соединение также может быть включено в 1-ю группу.

В группу 2 (2А и 2Б) относят соединения, для которых степень доказательства канцерогенности для человека почти достаточна либо имеются достаточные доказательства канцерогенности для экспериментальных животных:

2А — имеются ограниченные доказательства канцерогенности для человека и существенные для животных либо неадекватные данные о канцерогенности для человека, но существенные для животных, и четкие данные о том, что механизмы действия аналогичны для человека и животных. Как исключение, в эту группу могут быть отнесены также факторы, имеющие только ограниченные данные канцерогенности для человека;

2Б — имеются ограниченные данные для человека и близкие к существенным данные для экспериментальных животных, либо неадекватные данные для человека, но существенные для животных, либо неадекватные данные для человека, ограниченные для животных в сочетании с «поддерживающими» данными, к которым, в частности, относятся результаты исследования генотоксичности.

Группа 3. Неадекватные данные для человека и неадекватные или ограниченные данные для экспериментальных животных. Неадекватные данные для человека, существенные для животных, но при этом четкие данные о том, что механизмы действия для человека и животных различны. Если рассматриваемое соединение не попало в предыдущие группы, его относят к группе 3.

Группа 4. Имеются данные, свидетельствующие об отсутствии канцерогенности для человека и животных, а также неадекватные данные для человека при отсутствии канцерогенности в опытах на животных и отрицательные различные «поддерживающие» данные.

По предложению Л.М. Шабада (1970) все химические соединения в отношении канцерогенности могут быть разделены на 4 категории:

1. Химические вещества, бластомогенность которых доказана не только в опытах на животных, но и при наблюдениях за людьми, заболевшими раком в результате профессиональной деятельности.

2. Химические вещества, которые вызывают несомненные злокачественные опухоли у подавляющего большинства подопытных животных (в 80—100% случаев) и в сравнительно короткие сроки, не превышающие, например, 4—6 месяцев для мышей и крыс. Это так называемые сильные канцерогены, сюда относятся ряд известных углеводов, аминокосоединений, флуоренов, нитроаминов,

афлатоксинов. Хотя канцерогенность этих веществ для человека прямо не доказана, их следует считать несомненно опасными и потенциально канцерогенными для человека. Контрмеры должны быть аналогичны тем, которые принимаются в отношении веществ первой группы.

3. Вещества, бластомогенные свойства которых установлены с несомненностью в опытах на животных, но в сравнительно небольшой степени. Это — слабые канцерогены. Они вызывают опухоли лишь в 20–30% случаев, в поздние сроки, к концу жизни подопытных животных, многие из этих опухолей доброкачественные.

4. «Сомнительные» канцерогенные вещества составляют наибольшую группу, относительно которых экспериментальные данные противоречивы или которые просто еще недостаточно хорошо изучены.

Учитывая огромное количество синтезированных химических соединений, следует указать, что в первую очередь пристальное внимание гигиенистов должно быть направлено на разработку соответствующих мер предосторожности для первых двух классов соединений.

2.3. Экстраполяция результатов изучения действия канцерогенных соединений с животных на человека

Экстраполяция результатов тестирования химических веществ на канцерогенность имеет важное значение при разработке мероприятий по снижению или предупреждению бластомогенной опасности химических соединений для человека. В настоящее время подавляющее число веществ, вызывающих опухоли у человека, оказались канцерогенными хотя бы для одного вида животных. В случае, если испытуемое вещество оказалось канцерогенным для животных, принимается за очевидное, что оно может вызвать опухоли у человека. Обоснованием такой экстраполяции является сопоставление канцерогенности ряда веществ для человека и животных (табл. 5.5).

Ряд авторов считает, что для человека вещество в канцерогенном отношении следует рассматривать как опасное независимо от пути введения, при котором оно вызвало опухоли у животных.

В онкологических экспериментах за основу для сравнения часто берется суммарная доза вещества. Полагают, что канцерогенный эффект для человека и грызунов может быть одинаков, если внести соответствующую поправку на среднюю продолжительность жизни.

Онкогенные для человека вещества, производственные процессы и локализация вызываемых ими опухолей у человека и животных (П.А. Боговский, Г.Б. Плесс, 1984)

Вещество, производственные процессы	Основные локализации опухолей			
	Человек	Животные, вид	Путь введения	Локализация
4-аминобифенил	Мочевой пузырь	Мышь, крыса, кролик, собака	внутрь	Мочевой пузырь
Асбест	легкие, плевра	Мышь, крыса, хомяк, кролик	в/трахеально, в/плеврально, в/брюшинно	Плевра, легкие
Производство аурамина	брюшина, ЖКТ, гортань мочевой пузырь	Мышь, крыса	внутрь, подкожно	Печень местно
Бензидин	мочевой пузырь	Крыса, хомяк	внутрь, подкожно	Печень
Бензол	кроветворная ткань	Собака	внутрь, подкожно	Мочевой пузырь
Бисхлорметилловый эфир	легкие	Мышь	(опыты недостаточно ясные)	
Винилхлорид	печень, головной мозг, кроветворная ткань	крыса	Ингаляция, накожно, подкожно, ингаляция, подкожно	Местно
Подземная добыча гематита	легкие	мышь, крыса, хомяк	Внутрь, ингаляционно	Местно
Горичный газ (иприт)	легкие	мышь, хомяк, морская свинка	Ингаляционно	Печень и разные органы
Диэтилстильбэстрол	влагалище (трансплантационно), эндометрит	мышь	Ингаляционно	опухоль не индивидуируется
		мышь, крыса, хомяк, лягушка, макака	Ингаляционно	Легкие, местно (саркома)
			внутрь, подкожно	ткани, регулирующие на эстрогены

Вещество, производственные процессы алкоголя	Основные локализации опухолей			
	Человек	Животные, вид	Путь введения	Локализация
Производство изопропилового спирта	околоносовые пазухи	мышь, собака	Эксперименты (накожным нанесением и ингаляцией) не дали результатов	
Производство мебели	полость носа		нет данных	
Мелфалан	кровотворная ткань у больных раком как вторая первичная опухоль	мышь, крыса	Внутрибрюшинно	Кровотворная ткань (лимфосаркома), легкие, брюшина
Мышьяк и его соединения	кожа, легкие, печень	крыса	внутритрахеально	Легкое
2-нафтиламин	мочевой пузырь	хомяк, собака обезьяна	внутрь	мочевой пузырь
Обувная промышленность	полость носа, кровотоковая ткань		нет данных	
Резиновая промышленность	мочевой пузырь, лейкоциты		Данные недостаточные	
Обогащение никеля	полость носа, легкое (гортань)	крыса (субсультит)	ингаляционно в мышечно	Легкие местно
Сажь, смолы, минеральные масла	кожа, легкое, мочевой пузырь, ЖКТ	разные виды животных	накожно, подкожно	местно
Хром и его соединения	легкое	крысы (хромат кальция, цинка, стронция)	разный, в том числе имплантация в бронх	местно
Хлорнафазин (N-N-бис-2-хлор-этил)-2-нафтил-амин	мочевой пузырь	Мышь крыса	Внутрибрюшинно подкожно	Легкие местно
Циклофосфамид	мочевой пузырь, кровотоковая ткань	мышь, крыса	внутрь, подкожно	мочевой пузырь и др.
Комбинация цитостатиков (эмоксин, прокарбозин, преднизолон, винкристин, МОНП)	острая нелимфоцитарная лейкоциты		Данные недостаточные	

В.С. Турусов и Ю.Д. Парфенов (1986) считают, что человек по своей чувствительности к канцерогенам не отличается от всех других видов животных. Качественная экстраполяция на человека положительных результатов тестирования эмпирически вполне обоснована и правомочна, хотя эти результаты не всегда могут предсказать локализацию опухолей, которые могут возникнуть у человека. При перенесении на человека отрицательных результатов тестирования должна быть проявлена достаточная осторожность.

Значительные трудности имеются при количественной экстраполяции, т.к. недостаточно фактических данных о дозах канцерогенов, вызывающих опухоли у человека, и недостаточно изучена фармакокинетика канцерогенов у различных видов животных.

Для целей гигиенического регламентирования применяют прямую экстраполяцию канцерогенного эффекта, полученного на экспериментальных животных от доз, выраженных в мг/кг массы тела, не вводя дополнительных поправок и коэффициента запаса. При этом исходят из предположения, что возникновение опухолей за полную продолжительность жизни, вызываемое постоянным хроническим воздействием канцерогена, у человека будет таким же, как и у лабораторных животных при одной и той же дозе на единицу массы тела.

Глава 6

ТОКСИКОЛОГИЯ РАДИОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Воздействие на организм радиоактивности связано с проникновением в него радионуклидов в составе атомов, молекул и веществ, содержащих радиоактивные изотопы.

Поступившие в организм радионуклиды являются источниками длительного внутреннего облучения. Биологический эффект тканевых доз, создаваемых радионуклидами, определяется их метаболизмом и связан с всасыванием, накоплением радионуклидов в органах и тканях и выведением их из организма. Физико-химические свойства радионуклидов и пути их поступления во многом определяют их поведение в организме.

Всасывание радионуклидов является сложным процессом перехода их через стенку кишечника, бронхи, альвеолы, кожу в кровь и лимфу и связано с валентностью, а также со склонностью образовывать растворимые в воде гидроксиды, коллоидные и комплексные соединения табл. 6.1.

Различные отделы кишечника неодинаково резорбируют радионуклиды. Наиболее интенсивно нуклиды всасываются в тонком

Таблица 6.1

Резорбция химических элементов из желудочно-кишечного тракта (по данным МКРЗ)

Усвоение, %	Химические элементы
70–100	H, He, Li, B, C, N, O, F, Na, Si, P, S, Cl, Ar, K, Se, Br, Kr, Rb, Mo, I, Xe, Cs, Hg, At, Fr
20–70	Ca, Co, Ni, Cu, Sr, Te, Rh, Pd, Te, Re, Tl, Ra, Al, Mg, Mn, Fe, Zn, As, Ru, Ag, Sn, Sb, Ba, Pb, Bi, Po
1–2	W, Os, Ir, Au
< 1	Be, Sc, Ti, V, Cr, Ga, Ge, Y, Zr, Nb, Gd, In, La, Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu, Hf, Ta, Ac, Th, Pa, U, Np, Pu, Am, Cm, Bk, Cf

кишечнике, имеющем большую всасывающую поверхность, которая за счет ворсинок увеличивается в 8–10 раз, а за счет микроворсинок — еще в 30–35 раз.

Характерно, что радионуклиды значительной активности весят ничтожно мало. Так, 37 кБк ^{89}Sr весят лишь $3,7 \cdot 10^{-13}$ г. Даже плохо растворимые соединения, поступившие в желудочно-кишечный тракт в «невесомых» количествах, могут находиться в растворе в диссоциированном состоянии, что увеличивает их резорбцию.

Интенсивность всасывания радионуклидов находится в обратной корреляционной зависимости от возраста.

У молодых организмов радионуклиды всасываются быстрее и в больших количествах.

На резорбцию и задержку радионуклидов в организме оказывает влияние пол. Во время беременности и лактации отмечена повышенная концентрация ^{131}I в щитовидной железе. Для поддержания гомеостаза кальция повышается задержка остеотропных нуклидов в организме лактирующих животных. В этот период ускоряется и выведение их из организма. Режим питания оказывает существенное влияние на резорбцию радионуклидов. Стронций в мясе в значительном количестве связан с водорастворимыми фракциями, а в продуктах растительного происхождения (зерно, овощи, фрукты) — с гидролизующими фракциями фитинов и пектинов. Биологическая доступность стронция поэтому различна, так как нуклид по-разному освобождается из клеточных структур под действием ферментов. Пища, находящаяся в кишечнике, в определенной мере замедляет резорбцию радионуклидов. Голодная диета способствует всасыванию цезия из кишечника. Жиры растительного происхождения увеличивают отложение стронция в скелете животных, а жиры животного происхождения, напротив, снижают его задержку. Чем больше белка в диете, тем меньше накапливалось цезия и тем быстрее он выводился из организма [1].

При ингаляционном пути поступления радионуклиды в форме аэрозолей или газов оседают в дыхательных путях (частично выводятся при выдохе).

Эффект осаждения аэрозолей в каждом участке органов дыхания зависит от их аэродинамических показателей и их протяженности, характеристик потока воздуха в дыхательных путях, а также от размера частиц.

Согласно модели МКРЗ [1] органы дыхания подразделяются на три компартамента: экстраторакальная часть (нос, рот, гортань, глотка); торакальная часть — область с быстрым (трахея и бронхи) и медленным (бронхиолы, дыхательные бронхиолы, альвеолярные протоки, ацинусы и альвеолы) удалением аэрозолей; лимфатические узлы.

Задержка аэрозолей возможна путем касания, электростатического осаждения, инерционного осаждения, седиментации, диффузии, причем три последних имеют основное значение. Наибольшее отложение частиц обнаруживается в верхних дыхательных путях. При этом отложение при дыхании через нос меньше, чем при дыхании через рот.

Судьба задержанных частиц определяется их размером, растворимостью в жидкостях слизистых оболочек и цитотоксичностью. Радионуклиды, растворившиеся в жидкостях слизистых оболочек резорбируются в кровь, включаются в обмен и, в зависимости от химических свойств, депонируются в экстрапульмональных органах и экскретируются с мочой и калом.

Резорбция протекает быстро, причем она выше, чем в кишечнике. Согласно МКРЗ при ингаляционном пути поступления усваивается 70–100 % H, He, Li, B, C, N, O, F, Na, S, Cl, Ar, K, Se, Br, Kr, Rb, I, Xe, Cs, At, Fr; 20–70 % — для Be, Mg, Al, Si, P, Ca, Mo, Sc, Ti, V, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Ga, As, Ge, Sr, Y, Zr, Nb, Tc, Ru, Rh, Pd, Ag, Cd, In, Sn, Sb, Te, Ba, La, Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu, Hf, Ta, W, Re, Os, Ir, Au, Pt, Hg, Tl, Pb, Bi, Po, Ra, Ac, Pa, U, Np, Pu, Am, Cm, Bk, Cf; 1–20% — Th.

Таблица 6.2

Численные значения элементов легочной транспортабельности для различных классов радионуклидов (по данным МКРЗ)

Отделы дыхательной системы человека	Показатель транспортабельности радионуклидов	Класс радионуклидов					
		Д		Н		Г	
		T ₆	F	T ₆	F	T ₆	F
Носоглотка	a	0,01	0,50	0,01	0,10	0,01	0,01
	b	0,01	0,50	0,40	0,90	0,40	0,99
Трахеобронхиальная область	c	0,01	0,95	0,01	0,50	0,01	0,01
	d	0,20	0,05	0,20	0,50	0,20	0,99
	e	0,50	0,80	50	0,15	5,00	0,05
Пульмональная область, альвеолярный отдел легких	f	—	—	1,0	0,40	1,0	0,40
	g	—	—	50	0,40	500	0,40
	h	0,50	0,20	50	0,05	500	0,15
Лимфатические узлы легких	j	0,50	1,0	50	1,0	1000	0,90
	c	—	—	—	—	—	0,1

Примечание T₆ — биологический период полувыведения; F — доля вещества, выводимая с данным T₆.

При поступлении через кожу количество радионуклидов, поступивших в организм, зависит от их агрегатного состояния, склонности к гидролизу и комплексообразованию, от кислотности и состояния кожи.

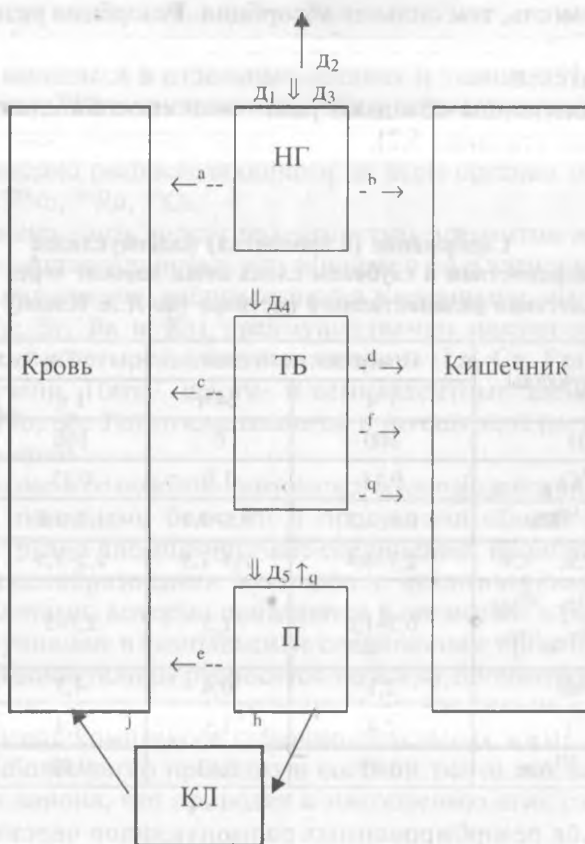


Рис. 6.1. Легочная модель, движение радионуклидов после их ингаляции:

$a-j$ — обозначение путей движения ПЯД в организме; D_1 — активность ПЯД, поступивших в организм; D_2 — активность ПЯД, выделяемых при выдохе; D_3 — активность ПЯД, поступивших в носоглотку; D_4 — активность ПЯД, поступивших в трахеобронхиальную часть; D_5 — активность ПЯД, поступивших в пульмональную часть; НГ — носоглотка; ТБ — трахеобронхиальная часть; П — пульмональная часть; КЛ — клетки организма

Радионуклиды проникают через клетки и межклеточные пространства, а также через придатки кожи: потовые, сальные железы и волосяные фолликулы. Проникновение веществ в основном связано с их растворимостью в водно-липидных системах. Чем выше растворимость, тем сильнее абсорбция. Резорбция резко возрастает при повреждениях кожи, а также в присутствии органических растворителей.

Радионуклиды обладают различной способностью проникать через кожу (таблица 6.3).

Таблица 6.3

**Содержание (в процентах) радионуклидов
в поверхностном и глубоком слоях кожи поросят через 1 и 24 ч
после нанесения радиоактивного раствора (по Л.А. Ильину и др., 1972)**

Радионуклиды	Поверхностный слой		Глубокий слой	
	1 ч	24 ч	1 ч	24 ч
^3H	100	0	100	0
^{137}Cs	0,14	1,0	0,23	0,45
^{89}Sr , ^{140}Ba	0,8–1,3	0,3–0,4	1,4–1,6	0,6–1,5
^{91}Y , ^{141}Ce , ^{144}Ce	2,7–4,4	1,3–1,5	2,2–3,5	1,1–1,5
^{147}Pm , ^{143}Pr , ^{147}Nd ^{129}Te , ^{132}Te , ^{210}Po	0,5–1,6	1,5	2,7–3	1
^{90}Mo	2,1	0,4	4,5	0,5
^{131}I	2,4	1,5	4,4	17
^{238}Pu , ^{241}Am	0,03	0,12	0,02	0,1

Судьба резорбированных радионуклидов через кожу не отличается от судьбы радионуклидов, проникших другими путями.

Содержание химических элементов в организме постоянно и характеризуется строгим распределением по органам и тканям. Радионуклиды в процессе метаболизма поступают в те же органы и ткани, что и их стабильные нуклиды. Распределение в организме резорбированных радионуклидов — процесс динамичный и зависит не от их радиоактивности, а от физико-химических свойств и физиологического состояния организма.

Все радионуклиды по характеру своего распределения условно делят на четыре группы:

1) остеотропные — ^{32}P , ^{45}Ca , ^{90}Sr , ^{90}Y , ^{95}Zr , ^{140}Ba , ^{226}Ra , ^{238}U , ^{239}Pu (цитрат);

2) преимущественно накапливающиеся в органах с ретикулоэндотелиальной тканью — ^{140}La , ^{144}Ce , ^{147}Pm , ^{227}Ac , ^{239}Th , ^{239}Pu (нитрат);

3) специфически участвующие в обмене веществ и избирательно накапливающиеся в отдельных органах и тканях: ^{131}I в щитовидной железе, ^{59}Fe в эритроцитах, ^{65}Zn в поджелудочной железе, ^{99}Mo в радужной оболочке глаза;

4) равномерно распределяющиеся по всем органам и тканям: ^3H , ^{40}K , ^{86}Rb , ^{95}Nb , ^{106}Ru , ^{137}Cs .

Установлена связь между валентностью элементов и их распределением. Автор установил, что одновалентные катионы (Li , Na , K , Rb и Cs) равномерно распределяются в организме, двухвалентные (Be , Ca , Sr , Ba и Ra) преимущественно накапливаются в скелете. Трех- и четырехвалентные катионы (La , Ce , Pm , Hf , Th , Am) — в печени. Пяти-, шести- и семивалентные элементы (F , Cl , Br , Te , Nb , Sb , Po) откладываются в почках или распределяются равномерно.

В организме в результате химического взаимодействия радионуклидов с тканевыми белками и продуктами обмена веществ образуются трудно диссоциируемые соединения. Возможна реакция комплексообразования нуклидов с органическими окси- и аминокислотами, которые появляются в организме в результате обмена. Вступившие в комплексные соединения с органическими кислотами радионуклиды разносятся по всему организму. Последующий распад комплексов приводит к осаждению их в органах и тканях. Распад комплексов щелочно-земельных элементов, например, наиболее легко проходит в костной ткани под влиянием фосфатного аниона, что приводит к накоплению этих радионуклидов в скелете.

Остеотропные элементы по-разному связываются с костной тканью. Такие нуклиды, как Sr , Ca , Ra , Y , Pb , Mg , Be , входят в состав минеральной структуры кости, заменяя в результате ионообменного процесса кальций фосфорнокислой соли. Ce , Y , La , Zr , Th , Pu , Am , Np связываются с органической частью кости, образуя прочные соединения с белками коллагена эндоста, периоста, эндотелиальной выстилки гаверсовых каналов компактного слоя кости.

Скелет не является однородной системой, в нем имеются участки с различной интенсивностью обмена. В зонах активного роста и перестройки кости нуклид накапливается в больших количествах. МКРЗ рекомендует учитывать фактор неравномерности

накопления радионуклидов при расчете доз облучения, повышая значение эффективной энергии в 5 раз для остеотропных α -, β -излучателей, за исключением ^{226}Ra . При ингаляционном поступлении радионуклидов характерно диффузное равномерное распределение нуклидов в легких с последующей концентрацией в виде крупных скоплений на фоне выраженного снижения общего количества. Облучение легких, таким образом, носит неравномерный характер [1].

Выведение радионуклидов из организма зависит от формы химического соединения радионуклида, особенностей распределения поступившей в организм активности, функционального состояния организма, вида и возраста, времени, прошедшего после поступления нуклида в организм, и многих других факторов. Время пребывания нуклидов в организме определяется величиной их периода полураспада ($T_{\text{ф}}$) и скоростью биологического выведения ($T_{\text{б}}$), т.е. временем, в течение которого из организма выводится половина активности нуклида.

Скорость освобождения организма от радионуклидов характеризуется эффективным периодом ($T_{\text{эф}}$) — временем, в течение которого активность в организме уменьшается вдвое.

Скорость снижения активности долгоживущих радионуклидов определяется их выведением, а короткоживущих — физическим распадом. Кинетика обмена радионуклидов описывается с помощью экспоненциальной и степенной функции. Согласно экспоненциальной функции выведение нуклидов из организма происходит с постоянной скоростью. Согласно степенной функции выведение радионуклидов снижается по мере уменьшения содержания их в организме, т.е. скорость выведения пропорциональна количеству радионуклидов в организме и обратно пропорциональна времени, прошедшему с момента поступления активности в организм. Наиболее быстро выводится часть активности, находящейся в несвязанном состоянии в крови и межклеточной жидкости. Медленнее выводятся нуклиды, участвующие в поверхностной адсорбции, наименьшая скорость выведения у части активности, которая в процессе обмена становится составной частью структурных образований клеток. Более интенсивно активность выводится в первые дни, в последующем процесс замедляется, чем меньше активности остается в организме, тем медленнее она выводится.

Период полураспада радиоактивного изотопа ограничивает продолжительность хранения меченых соединений и фармацевтических препаратов. Облучение самого препарата за счет радиоактивного распада содержащегося в нем изотопа может привести

**Скорость выведения радионуклидов из организма людей
(по данным МКРЗ)**

Радионуклид	Периоды, сутки		
	физический	биологический	Эффективный
^{24}Na	0,6	11	0,6
^{40}K	$1,42 \cdot 10^9$	58	58
^{45}Ca	164	16 400	162
^{54}Mn , ^{56}Mn	300; 0,1	17	5,6; 0,1
^{59}Fe	45	800	42,7
^{60}Co	1900	9,5	9,5
^{65}Zn	245	933	194
^{86}Rb	18,6	45	13,2
^{89}Sr , ^{90}Sr	50,5; 10 000	13 000	50,3; 5700
^{90}Y , ^{91}Y	2,7; 58	14 000	2,7; 58
^{95}Zr	65	450	56
^{95}Nb	35	760	33,5
^{103}Ru , ^{106}Ru	41; 365	7,3	6,2; 7,2
^{132}Te	3,2	15	2,6
^{131}I , ^{132}I , ^{133}I	8,0; 0,1; 0,9	138	7,6; 0,1; 0,9
^{134}Cs , ^{137}Cs	840; 11 000	70	40; 65
^{140}Ba	12,8	65	10,7
^{140}La	1,7	500	1,7
^{141}Ce , ^{144}Ce	32; 290	563	30; 191
^{210}Po	138,4	30	25
^{235}U , ^{238}U	$2,6 \cdot 10^{11}$; $1,7 \cdot 10^{12}$	100	100
^{237}Np	$10 \cdot 10^8$	$3,9 \cdot 10^4$	$3,9 \cdot 10^4$
^{239}Pu	$8,9 \cdot 10^6$	$6,5 \cdot 10^4$	$6,4 \cdot 10^4$

к разложению препарата. Чем больше период полураспада радиоизотопа, тем больше доза облучения самого препарата и больше вероятность возникновения в нем радиационно-химических изменений. Такие эффекты, как известно, наблюдаются в соединениях, меченных долгоживущим изотопом углерода C^{14} , при длительном их хранении.

При высокой скорости выведения радиоизотопа из рассматриваемого органа следует вводить значительно большие его количества для того, чтобы детектор мог зарегистрировать необходимое число импульсов. При таких исследованиях весьма желательно применять короткоживущие изотопы; это позволит скомпенсировать эффект от введения более высоких количеств изотопа и снизить дозы облучения пациента. Так как величина дозы облучения пациента зависит от эффективного периода полувыведения изотопа из рассматриваемого органа, крайне важно использовать радиоактивные препараты, характеризующиеся небольшим биологическим периодом полувыведения. Использование радиоактивных препаратов, более короткими периодами биологического полувыведения из рассматриваемых органов, позволит снизить дозы облучения пациентов при условии, что эти периоды достаточно большие по сравнению со временем проведения исследования.

Энергия излучения определяет величину поглощенной дозы; активность радиоактивного изотопа, требуемую для проведения данного исследования; конструкцию коллиматора, используемого с данным детектором.

Поглощенная в органе доза излучения прямо пропорциональна энергии β -частиц. Для γ -излучения эта зависимость более сложная, так как с увеличением энергии γ -квантов доля их энергии, поглощаемой в рассматриваемом органе, будет снижаться. Однако в целом энергия, фактически поглощаемая в органе больших размеров, также будет увеличиваться с ростом энергии γ -квантов.

Оптимальная энергия излучения изотопа зависит от глубины расположения органа и его размеров. Эту энергию необходимо выбирать, чтобы скорость счета импульсов в детекторе, обусловленная активностью изотопа в исследуемом органе, была максимальной, а эффективность регистрации излучения, образующегося при радиоактивном распаде атомов изотопа, находящихся в тканях, лежащих ниже и выше исследуемого органа, минимальной. Оптимальная энергия излучения будет у радиоактивного изотопа, излучение которого существенно ослабляется толщиной тканей большей, чем толщина исследуемого органа; хорошо регистрируется с помощью коллиматора разумных размеров, который позволит избирательно измерять излучение, возникающее внутри исследуемого органа, и ослаблять излучение, испускаемое из прилегающих тканей. Для сканирования в оптимальных условиях необходимо применять радиоактивные изотопы, испускающие γ -кванты только в диапазоне энергий 100–200 кэВ. В настоящее время при сканировании широко используются $\text{Tc}^{99\text{m}}$, $\text{In}^{113\text{m}}$ и Se^{75} , энергия излучения которых лежит в указанном диапазоне.

При автордиографических исследованиях разрешающая способность фотографического изображения будет увеличиваться при использовании изотопов с более низкой энергией излучения. Дивергенция в эмульсии β -частиц, испускаемых из определенного исследуемого объема, также будет зависеть от их энергии, так как их пробег в ткани прямо пропорционален их энергии.

Для сканирования органов и тканей, а также измерения степени накопления в них радиоактивных изотопов целесообразно использовать γ -активные нуклиды, так как при заданном числе γ -квантов, регистрируемых детектором, доза облучения органов будет существенно ниже по сравнению с нуклидами, испускающими также и β -частицы.

Более точные данные о локализации отложившегося в органе радиоактивного препарата могут быть получены при использовании изотопов, испускающих позитроны, и схем совпадения для регистрации аннигиляционного излучения. В клинической медицине для этой цели в настоящее время применяются As^{74} , Cu^{64} и F^{18} .

Для оценки поглощенной дозы излучения необходимо знать сложные закономерности метаболизма фармацевтических препаратов. В течение последних нескольких лет для получения короткоживущих радиоизотопов стали использовать изотопные генераторы. Однако зарядку колонки генератора долгоживущим материнским изотопом следует проводить таким образом, чтобы полностью исключить его попадание из колонки в элюат, содержащий короткоживущий дочерний радиоактивный изотоп, и таким образом предотвратить загрязнение элюата долгоживущим изотопом. Следует исключить и возможность попадания в элюат нерадиоактивных продуктов распада, например, циркония в элюате из индиевого (In^{113m}) генератора, из-за опасности возникновения химической токсичности получаемого препарата.

В настоящее время большое число соединений метится тритием и изотопом углерода C^{14} . Метаболизм некоторых их простых соединений известен достаточно хорошо. Однако существует довольно большое число соединений, меченных этими радионуклидами, метаболизм которых изучен недостаточно.

Проводимые с помощью радиофармпрепаратов исследования имеют целями изучение накопления препарата или разбавления его в данном органе; определение клиренса; сканирование органов.

Выбор изотопа для исследования определяется скоростью его накопления в органе и временем, необходимым для изучения динамики его поступления в отдельные органы или для сканирования. При изучении скорости обмена период полураспада изотопа

должен быть достаточно большим по сравнению с продолжительностью этого типа обмена. При выборе изотопа для изучения процессов разбавления необходимо учитывать время, требуемое для установления равновесного состояния в различных органах и тканях. Это требование гарантирует, что в течение всего этого времени в исследуемом органе будет достаточно большое количество радиоактивного изотопа.

При использовании радиофармпрепаратов особое значение имеет понятие «рассматриваемого органа» (критического органа), то есть органа, для которого с радиационной точки зрения наибольшее значение имеет доза облучения; орган, получающий наибольшую дозу излучения. При проведении радиоизотопных исследований необходимо знать, какие из органов будут подвергаться максимальному облучению. Это позволит оценить возможность ограничения поглощенной в этом органе дозы излучения и вводимого количества радиоактивного изотопа. В каждом случае необходимо знать величину ожидаемой дозы, т.е. суммарную поглощенную дозу, полученную за время распада содержащегося в рассматриваемом органе радиоактивного изотопа. Величина этой дозы будет зависеть от параметров метаболизма данного радиоактивного изотопа и пути его введения.

Рассматриваемый орган не всегда получает наибольшую дозу излучения. В случае перорального введения радиоактивного изотопа некоторые участки желудочно-кишечного тракта человека могут получать максимальные дозы.

При оценке поглощенных доз излучения в различных рассматриваемых органах возникают определенные трудности из-за того, что некоторые физиологические параметры установлены недостаточно точно и известны только приближенные величины коэффициентов накопления изотопов в этих органах. В ряде случаев эти величины получают путем экстраполяции аналогичных данных, полученных для других подобных химических соединений.

Доза облучения органа зависит от величины активности введенного изотопа, пути введения и доли введенного изотопа, избирательно накапливаемого в данном органе. Как правило, при радиоизотопных исследованиях изотоп вводится перорально или внутривенно.

Могут быть использованы и другие способы; например, при изучении механизмов клиренса применяется внутримышечное введение, а при различных неврологических исследованиях — интратумбальное. При выборе способа введения радиоактивного препарата учитывают физиологические закономерности его обмена и величины поглощенных доз.

На выбор величины активности изотопа, требуемой для проведения определенного исследования любого пациента, влияет клиническая безотлагательность или важность этого исследования. Если эта величина необоснованно занижена, то диагностическая информация, получаемая с помощью данного исследования, может оказаться в ряде случаев недостаточно точной или подробной для клинических целей. Вследствие этого проведенное исследование или может оказаться совершенно бесполезным, или же его придется повторить, но уже с более высокой активностью радиоактивного изотопа. Это приведет к ненужному переоблучению пациента, а также к потере времени, которая может оказаться роковой для него.

Для облегчения выбора величины активности изотопа, которую необходимо ввести определенному лицу, с учетом изложенных выше принципов, МКРЗ предлагает установить 4 категории облучаемых лиц, для каждой из которых могут быть сформулированы общие принципы и меры предосторожности:

А) взрослые, которым эти исследования проводятся по клиническим показаниям;

Б) беременные, которым эти исследования проводятся по клиническим показаниям;

В) дети, которым эти исследования проводятся по клиническим показаниям;

Г) группы лиц, обследуемых с целью получения физиологических констант в норме, необходимых для проведения исследований, позволяющих выявить аномальный метаболизм при определенных заболеваниях. Для самих обследуемых получаемая информация не имеет непосредственного значения.

Основной принцип радиационной безопасности пациентов заключается в том, чтобы необходимую для диагностики или проводимого исследования информацию получать при введении минимальных количеств радиоактивного изотопа, при этом дозы облучения пациента будут минимальными.

Практика показала, что большинство радиоизотопных исследований может быть проведено с таким количеством изотопов, при которых дозы облучения различных органов взрослых пациентов (категория А), как правило, не превышают 0,1 Зв и лишь в незначительном проценте случаев могут быть больше 0,05 Зв на одно исследование (при исследованиях, в которых используется изотоп I^{131} , дозы облучения щитовидной железы могут быть значительно более высокими). При сканировании ряда органов дозы их облучения будут в несколько раз выше, так как для получения

необходимой сканограммы с помощью существующих детекторов сканирующих устройств требуется использовать большие количества радиоактивного изотопа.

Значимость проводимого теста для здоровья пациента или серьезность диагностируемого заболевания может оказаться важнее отдаленных последствий такого облучения.

В этих случаях можно использовать большие количества изотопа при проведении необходимых радиоизотопных исследований.

Согласно п. 4.20 Основных санитарных правил обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99) введение радиофармацевтических средств с целью диагностики беременным женщинам не допускается.

При введении радиофармпрепаратов кормящим матерям должно быть временно приостановлено кормление ребенка грудью. Срок прекращения грудного кормления зависит от вида и количества вводимого препарата и определяется отдельными инструкциями.

Исследовать детей с помощью радиоактивных изотопов следует только по клиническим показаниям. Величину активности радиоактивного изотопа, вводимой ребенку, можно рассчитать на основании аналогичных данных для взрослых людей путем введения поправочного коэффициента, учитывающего разницу в их весе. Тогда величины вводимой активности изотопа на 1 кг веса пациента в обоих случаях будут сравнимы. При этом предполагается, что коэффициенты накопления изотопов в органах у детей такие же, как и у взрослых. Это допущение относится к большинству органов и возрастных групп детей, за исключением новорожденных и детей в возрасте примерно одного года. Для этих двух отдельных случаев необходимо принимать во внимание разницу в относительных размерах рассматриваемого органа и всего тела, а также коэффициентов накопления в них радиоактивных изотопов, так как они могут отличаться от аналогичных показателей для детей более старшего возраста. Следует отметить, что накопление остеотропных изотопов, главным образом щелочно-земельных элементов, в растущих костях детей значительно выше, чем у взрослых.

Дозы облучения органов и тканей детей при проведении радиоизотопных исследований должны быть того же порядка или (если это возможно) ниже доз облучения этих же органов и тканей при проведении аналогичных исследований у взрослых. С точки зрения генетических последствий особое внимание должно быть обращено на снижение до минимума доз облучения гонад у детей.

Для правильной интерпретации результатов клинических исследований, планируемых для выявления каких-либо отклонений от нормы в состоянии здоровья у пациента, необходимо иметь данные о соответствующих параметрах метаболизма и возможных их колебаниях у здоровых людей.

Такие данные можно получить, проводя аналогичные исследования на заведомо здоровых (относительно проводимого специфического исследования) людях. Это положение абсолютно справедливо и в случае использования радиоактивных изотопов с диагностической целью. Поэтому возникает необходимость в проведении радиоизотопных исследований здоровых людей, которые сами не получают непосредственной пользы от такого исследования.

Согласно п. 4.6 Основных санитарных правил обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99) облучение людей с целью получения медицинской информации может осуществляться по решению Федерального органа здравоохранения в пределах установленных допустимых уровней облучения при обязательном письменном согласии обследуемых после предоставления им сведений о возможных последствиях облучения.

После проведения изотопного исследования, позволившего врачу правильно поставить диагноз, часто необходимо определить эффективность курса лечения путем проведения повторного исследования. Во многих случаях требуется провести несколько исследований подряд. Тогда следует определить суммарные дозы, получаемые обследуемыми людьми за весь цикл исследования, а не за счет каждого отдельного радиоизотопного исследования. Использование короткоживущих радиоактивных изотопов часто позволяет проводить серии таких исследований без опасения повысить уровень фоновой активности в теле человека, из-за которого часто приходится вводить пациенту радиоактивный изотоп в более высоких количествах. Нельзя точно регламентировать число повторных радиоизотопных исследований, так как их количество определяется главным образом клиническими показаниями. Основным при этом должно быть правило — избегать ненужных повторных радиоизотопных исследований.

Перед началом каждого радиоизотопного исследования необходимо рассмотреть вопрос о возможности использования имеющихся в распоряжении блокирующих агентов. В этом случае следует провести расчет дозы облучения с учетом того органа, который при этом, вероятнее всего, получит максимальную дозу.

Глава 7

ЭКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ПИТАНИЯ

Эколого-гигиенические факторы питания оказывают значительное влияние на показатели здоровья и продолжительность жизни. Это имеет сейчас важное значение, так как в последние годы наблюдается снижение рождаемости и рост показателей смертности. Начиная с 1992 г. уровень смертности превысил уровень рождаемости в 1,5 раза. Так, например, если в 1992 г. население уменьшилось на 204 тыс. человек, то в 1993 году — приблизительно на 1 миллион (более 800 тыс. человек). В начале XXI века этот процесс несколько стабилизировался.

Средняя продолжительность жизни в России в середине девяностых годов была на 5–10 лет короче среднего жителя Европы, Северной Америки, Австралии и Японии. Согласно доклада Оргкомитета Всероссийского Пироговского Съезда врачей (1995 г.), средняя продолжительность жизни в России в 1986–1987 гг. впервые превысила 70 лет, а затем резко сократилась до 66 лет в 1993 г. и 64,3 лет (57,3 года у мужчин и 71,1 года у женщин) в 1994 г. со значительными колебаниями между городской и сельской местностью в разных регионах. В 1995 г. показатели смертности населения превышали почти в 2 раза показатели рождаемости. Такое вымирание населения страны во многом зависит от социально-экономических и эколого-гигиенических проблем питания населения.

Известно, что в организме постоянно разрушаются и вновь создаются новые клетки костной, мышечной, паренхиматозной, кожной, волосистой и др. тканей. Для создания новых клеток необходим источник энергии и структурные элементы — нутриенты — пищевые вещества: белковые, углеводные, витаминные и минеральные комплексы. В этой связи, по состоянию отдельных органов и систем, можно судить о характере питания человека, его пищевом статусе. Поэтому глобальной проблемой является обеспечение населения

продуктами питания. Пищевые вещества на Земле, в основном, образуются в зеленых растениях в процессе фотосинтеза. Так, под действием солнечных лучей синтезируются в растениях из неорганических соединений (углекислого газа и минеральных солей) углеводы и другие пищевые органические вещества. Ежегодно в результате таких процессов на нашей планете образуется около 150 миллиардов тонн органических веществ. При этом используются растениями около 300 миллиардов углекислого газа и выделяется в окружающую среду около 200 миллиардов тонн кислорода. Наряду с фотосинтезом в природе действует и другой, менее существенный процесс — хемосинтез, благодаря которому некоторые почвенные микроорганизмы при окислении неорганических соединений (аммиака, нитратов, сероводорода, закиси железа) синтезируют из двуокиси кислорода органические вещества.

Образовавшиеся таким образом на Земле органические соединения и являются энергетической структурной первоосновой создания различных пищевых веществ.

1. Пищевые пути миграции веществ химической и биологической природы

Мигрируя по пищевым экосистемам и преобразуясь там, они, в том числе, поступают с пищей в виде продуктов питания растительного и животного происхождения в организм человека. Одновременно по пищевым путям движутся и непищевые, чужеродные компоненты, в основном антропогенного происхождения, которые загрязняют воздух, почву, водоемы и в конечном итоге попадают в организм человека (см. схему). Рассматривая нижнюю часть этой схемы (объединенную целевой задачей «Охрана внутренней среды человека»), видно, что три составные группы веществ (А, Б, В), поступающих в виде пищи (или вместе с ней) в организм человека, резко отличаются друг от друга.

Первую из них (группа А) представляют собственные продукты питания — главные пищевые вещества, или нутриенты (углеводы, белки, жиры, витамины, минеральные соли, а также вода). Они являются теми структурными компонентами, которые необходимы организму в качестве пластических средств и источников энергии для нормального функционирования всех физиологических систем. Это природные алиментарные вещества, входящие в той или иной степени в состав различных пищевых продуктов, без которых организм обойтись не может, и которые (в определенных количествах и соотношениях) являются поэтому жизненно необходимыми.

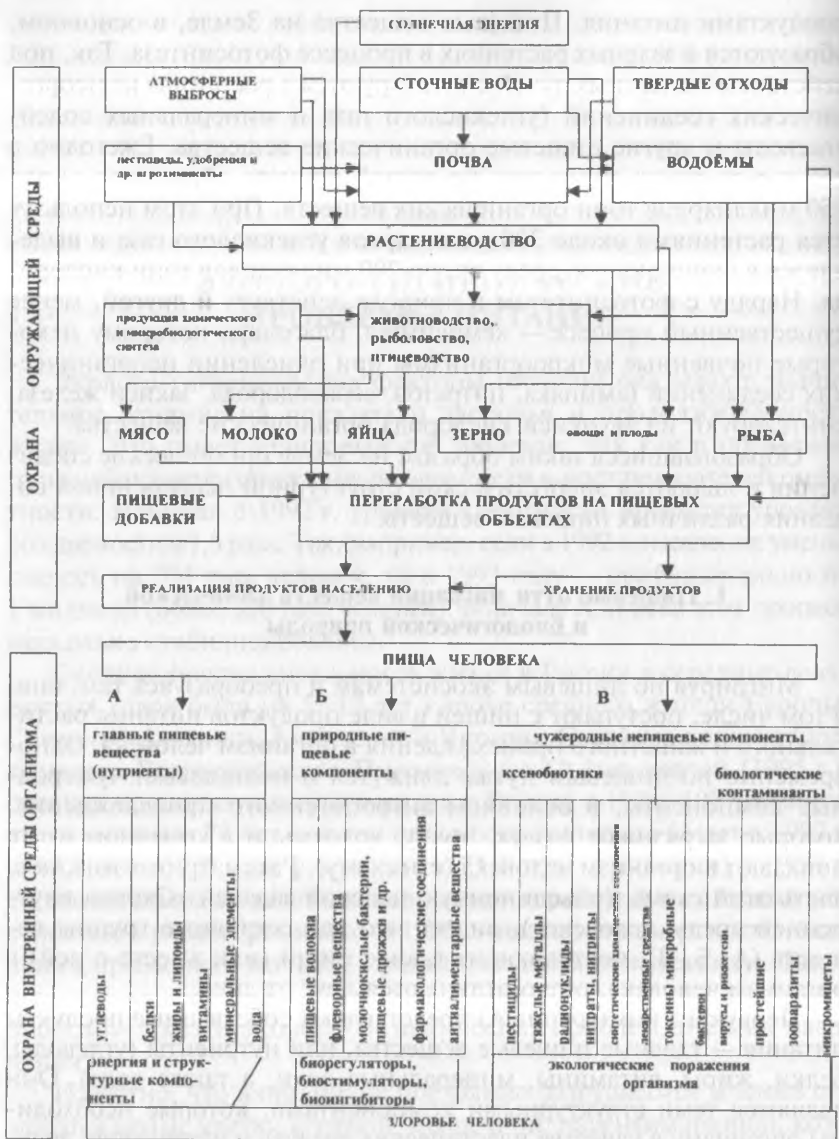


Рис. 7.1. Схема основных пищевых путей миграции энергии и веществ химической и биологической природы полезных (-) и вредных (—) для человека

Во вторую группу (Б) входят также в основном природные вещества, имеющие определенное отношение к пищевым, но не играющие ни важное энергетическое, ни пластическое значение. Сюда относятся, например, пищевые волокна, флеворные вещества, молочнокислые бактерии, пищевые дрожжи и ряд других биологически активных веществ. Они в основном играют роль биорегуляторов. Некоторые из них (в частности, флеворные вещества, пищевые волокна и др.) являются биостимуляторами; другие же, наоборот, относятся к биоингибиторам, препятствующим процессам переваривания и ассимиляции собственно пищевых веществ — нутриентов. К ним относятся, например, так называемые ингибиторы протеиназ (соевый ингибитор Кунитца, ингибиторы из семян пшеницы, кукурузы, ржи, овомукоид куриного яйца, ингибиторы, выделенные из молозива коровы и др.), анти-витамины (аскорбатоксидаза, тиаминаза, линатин, ниациноген), деминерализирующие факторы (подавляющие утилизацию некоторых минеральных элементов). В группу Б входят также ряд биологически активных веществ, обладающих фармакологическими свойствами различного действия (кофеин, теобромин, тирамин, серотонин, гистамин, норадреналин и др.). Эти биологически активные соединения находят широкое применение при лечебно-профилактическом и диетическом питании различных групп населения. Так, например, эти соединения используются как общеукрепляющие, тонизирующие, адаптогенные вещества, влияющие на функциональную активность отдельных органов и систем организма. К этой группе могут относиться и природные токсические вещества, способные образоваться в некоторых пищевых продуктах (например, соланин — в картофеле, фазин — в фасоли и др.).

Большинство компонентов, входящих в группу Б, находятся в продуктах питания, как правило, в незначительных количествах, поэтому при соблюдении основных правил и положений гигиены питания они не представляют особой опасности для людей. Однако при употреблении больших количеств этих продуктов питания в определенных случаях возможны пищевые отравления немикробной природы.

В отличие от первых двух третья группа (В) представляет в настоящее время все возрастающую опасность для здоровья человека, нанося серьезные экологические поражения его организму. В эту группу входят так называемые чужеродные непищевые компоненты. К ним относятся такие ксенобиотики, как пестициды, тяжелые металлы, радионуклиды, нитраты и нитрозамины,

а также всевозможные биологические контаминанты (патогенные микроорганизмы и вирусы, гельминты и др.). Многие из этих чужеродных веществ, особенно ксенобиотики, являются опасными токсикантами пищевых продуктов (со своеобразными путями их заражения), имеют прямое отношение к излагаемой проблеме, ввиду чего целесообразно несколько подробнее остановиться на их особенностях.

2. Ксенобиотики в окружающей среде

В первую очередь следует отметить, что по окончании Второй мировой войны, особенно за последние 35—40 лет, в связи со значительным научно-техническим прогрессом, именно эти химические вещества стали ведущими во все увеличивающейся экологической опасности для здоровья людей. Они как бы вышли постепенно на смену всегда беспокоившей гигиенистов по питанию проблемы профилактики острых (преимущественно микробных) пищевых отравлений, создав новую и весьма сложную экологическую проблему. Последняя заключается теперь в необходимости проведения мероприятий, направленных на предупреждение (чаще хронических) алиментарных интоксикаций химического происхождения, требующих несравнимо больше сил и средств. Продолжающееся увеличение количества и разнообразие новых промышленных предприятий, химических производств, атомных и тепловых электростанций, различных транспортных средств, химизация сельского хозяйства приводят к нарастающему загрязнению окружающей среды всевозможными ксенобиотиками, попадающими в нее с газообразными, жидкими, пылевидными и твердыми выбросами и отходами. При этом в происходящем в биосфере круговороте веществ ведущее место играет почва. Именно почва, находящаяся в постоянной взаимозависимости с растительным миром, атмосферой и гидросферой, является важнейшей из этих экологических систем, способствующей, в конечном счете, попаданию чужеродных компонентов (преимущественно с пищей) в организм человека (Габович Р.Д., Припутина Л.С., 1987). Поэтому сохраняя почву от загрязнения химическими веществами, можно в значительной степени предупредить и попадание этих чужеродных веществ в продукцию растениеводства, а в дальнейшем, блокируя их движение по пищевым путям, обеспечить и охрану продуктов животноводства. Следовательно, химический состав продуктов питания является зеркальным отражением химического загрязнения почвы.

Опасные для здоровья человека химические вещества могут попадать в почву двумя, принципиально разными путями. Первый из них — это специальное внесение в почву химических веществ, например, ядохимикатов, удобрений и других компонентов с целью повышения урожайности продукции растениеводства, борьбы с вредителями и другими мероприятиями по защите растений. Хотя применение новых препаратов все увеличивается (а с ними и опасность для здоровья), все же эти процессы являются, в определенной степени, регулируемые, управляемые и зависящими от соблюдения установленных агрохимических и гигиенических правил. Второй путь — это как бы «случайное» (за редким исключением непреднамеренное) загрязнение выбросами вначале в атмосферу различных предприятий промышленности, транспорта и др. При этом крупно- и среднедисперсные аэрозоли с находящимися в них вредными химическими веществами осаждаются неподалеку от этих предприятий (в определенной степени это зависит от высоты вытяжных труб, от метеоусловий др.), загрязняя почву и растения на ней, а также расположенные вблизи водоемы (и их гидробионты). А мелкодисперсные аэрозоли и газообразные вещества могут распространяться с воздушными потоками (уже по «воле» метеоусловий), загрязняя почву, растительность, водоемы, расположенные на значительных расстояниях этих промышленных предприятий.

В качестве примера могут служить данные, полученные при эколого-гигиенической оценке состояния окружающей среды и продуктов питания в районах размещения алюминиевых заводов (Доценко В.А., Лифляндский В.Г., Ильинская Г.И., 1994).

Как известно, в результате деятельности предприятий алюминиевой промышленности в окружающую среду (воздух, почву, растения) могут выделяться соединения фтора, бенз(а)пирен (БП) и др.

Как показали проведенные исследования, содержание валового водорастворимого фтора в почве достигает в центре городов, вблизи которых расположены алюминиевые заводы, — 85,5 мг/кг при ПДК 10 мг/кг (табл. 7.1). При этом на отдалении от алюминиевых предприятий и вне факела в 3 км от городов содержание фтора в почве не превышает 2–3 ПДК.

Количество фтора в пищевых продуктах, выращенных в радиусе действия выбросов предприятий алюминиевой промышленности, в основном превышало ПДК в 1,5–2 раза, хотя в некоторых продуктах, выращенных на участках, расположенных под факелом, концентрация фтора достигала 4–10 ПДК (табл. 7.1). Однако в контрольной группе продуктов, выращенных вне зоны действия выбросов алюминиевых заводов, содержание фтора было

Содержание фтора (в мг/кг) в почве и растениях в районе расположения Волховского и Иркутского алюминиевых заводов

Место отбора проб	Почва	Растения
Центр города	85,5±20,2	18,1 ±2,2 (хвоя)
Под факелом: окраина города	17,5	4,0±0,3 (морковь)
		1,6±0,3 (лук)
		2,9 ± 0,3 (свекла)
		10,7±1,3 (картофель)
		1,3±0,5 (клубника)
на расстоянии (км):		
0,5	1325,6	200,0±50,0 (листья деревьев)
1	1294,2	
3	91,2±15,2	50,0 (листья деревьев)
		9,0 (картофель)
		1,0 (морковь)
7		11,4 (хвоя)
		5,0 (картофель)
13		9,2 (хвоя)
Вне факела: окраина города	15,5	2,5 (картофель)
		1,0 (морковь)
на расстоянии (км):		
1	111,1	
3	24,6±4,5	36,3 (хвоя)
		1,2 (листья деревьев)
7		1,2 (листья деревьев)
		2,5 (морковь)
		1,0 (картофель)
13		3,5 (листья деревьев)
Контроль		0,05±0,01 (картофель)

Примечание: ПДК водорастворимого фтора в почве 10 мг/кг, ПДК валового фтора в растительных пищевых продуктах 2,5 мг/кг.

в 50–100 раз меньше, что указывает на существенное загрязнение продуктов питания выбросами алюминиевых заводов.

Среднесуточная концентрация БП в атмосферном воздухе городов и близлежащих районов колеблется от 0,035 мкг/м³ в центре

**Содержание БП (мкг/кг) в пробах воздуха в районе расположения
Иркутского алюминиевого завода**

Место отбора проб	Номер пробы	Массовая концентрация БП
Центр города	1	0,038
	2	0,035
Окраина города	3	0,040
	4	0,041
На расстоянии 5 км от города под факелом	5	0,060
	6	0,061

Примечание: Среднесуточная ПДК БП в атмосферном воздухе 0,001 мкг/м³

и до 0,061 мкг/м³ на окраинах (табл. 7.2) при ПДК, равной 0,001 мкг/м³. Такое существенное превышение ПДК БП в воздухе связано, по-видимому, не только с влиянием выбросов алюминиевых заводов, но и с выхлопами автомобильного транспорта, поток которого в этих городах довольно значителен.

Содержание БП в почве этих городов и в округе также существенно колеблется, будучи особенно большим в местах наибольшего скопления автомобильного транспорта (табл. 7.3).

Таблица 7.3

**Содержание БП (в мкг/кг) в почве в районе расположения
Иркутского алюминиевого завода**

Место отбора проб	Массовая концентрация БП
Центр города:	
транспортная магистраль	2219,0
вне основного движения транспорта	49,8
Окраина города вне основного движения транспорта:	
под факелом	27,3
вне факела	10,6
На расстоянии 3 км от города (интенсивное движение транспорта)	
под факелом	352,0
вне факела	321,0

Примечание: ПДК БП в почве 20 мкг/кг.

**Содержание БП (в мкг/кг) в растительных объектах
в районе расположения Иркутского алюминиевого завода**

Место отбора проб	Анализируемый объект	Массовая концентрация БП
На расстоянии 3–5 км от города под факелом	Морковь	1,4 + 0,2
	Картофель	1,75 + 0,25
	Свекла	1,1 + 0,2
	Лук	6,5
Центр города	Хвоя	2,4
Окраина города: под факелом	Хвоя	1,2
	Морковь	1,4
	Картофель	1,90
	Морковь	0,50
	Свекла	0,56
вне факела	Картофель	1,70
На расстоянии 3 км от города вне факела	Хвоя	0,5

Концентрация БП в растительных объектах (табл. 7.4) колеблется в значительных пределах (от 0,5 мкг/кг в моркови до 6,5 мкг/кг в луке).

ПДК БП в растительных пищевых продуктах в настоящее время не определена, однако известна допустимая суточная доза 0,24 мкг/сут. на человека (Габович Р.Д., Припутина Л.С., 1987). Простой пересчет на возможное ежедневное потребление проанализированных овощей показывает, что только с этими продуктами человек может получать до 1 мкг БП в сутки, что в 4 раза больше допустимой дозы. Однако следует иметь в виду, что фоновые количества БП имеются и в других продуктах питания.

О существенном влиянии выбросов автомобильного транспорта на содержание БП в растительности указывает обнаружение больших количеств БП в хвое деревьев, находящихся в центре городов с интенсивным движением транспорта.

Таким образом, учитывая существенное загрязнение окружающей среды неорганическими соединениями фтора и БП предприятиями алюминиевой промышленности, нецелесообразно выращивать сельскохозяйственную продукцию в радиусе до 13 км от этих промышленных предприятий.

С целью предупреждения загрязнения окружающей среды и охраны продуктов питания от ксенобиотиков требуется применение весьма крупных и дорогостоящих специальных мер. В первую

очередь, к ним относятся целенаправленные технические мероприятия, направленные на создание производств с безотходными или малоотходными технологиями. В соответствии с принятым в 1984 г. на семинаре ЕЭК-ООН, состоявшемся в Ташкенте, определение «безотходная технология» — предлагает такой способ производства продукции, при котором наиболее рационально и комплексно используются сырье и энергия в производстве с минимальным воздействием на окружающую среду. «Под малоотходным понимается такой способ производства продукции (процесс, предприятие, территориально-производственный комплекс), при котором вредное воздействие на окружающую среду не превышает уровня, допустимого санитарно-гигиеническими нормами; при этом по техническим, организационным, экономическим и другим причинам часть сырья и материалов (определяемые отраслевыми нормативами) переходит в неиспользуемые отходы и направляется на длительное хранение или захоронение».

Приведенные подробные официальные определения этих понятий позволяют в определенной степени судить о том, что, к великому сожалению, абсолютное большинство действующих предприятий не отвечает еще требованиям «безотходных» или даже «малоотходных». Вот почему продолжается и нарастает загрязнение окружающей среды возможными вредными химическими веществами. Из окружающей среды вредные химические вещества начинают мигрировать в различные экосистемы и, в конечном итоге, продвигаясь по пищевым путям, попадать в организм человека с продуктами растительного и животного происхождения. При этом пищевой (алиментарный) путь поражения людей ксенобиотиками достигает 80 и более процентов (в ряде случаев до 95%) от всех путей проникновения в организм чужеродных веществ. Так, например, стойкие в окружающей среде пестициды поступают в организм человека в 95% случаев с продуктами питания, в 4,7% — с водой и только около 0,3% — с атмосферным воздухом через дыхательные пути и совсем незначительно — через кожные покровы.

Радионуклиды обычно по цепочкам «почва—растительность—человек» или «почва—растительность—животное—человек» в организм людей в 94% случаев попадают с пищей, примерно в 5% случаев — с водой и только 1% — с вдыхаемым воздухом (Маргулис У.Я., 1988).

С продуктами питания поступает и преимущественное количество нитратов, причем около 70% от суточного потребления их в организм человека приходится, главным образом, на картофель и овощи, а остальные 30% — на мясные и другие продукты и питьевую воду.

В абсолютном большинстве с продуктами питания также поступают в организм людей соли тяжелых металлов и другие опасные ксенобиотики. При этом основная миграция их (как и пестицидов) по пищевым путям происходит во всех биологических экосистемах. Здесь следует отметить одну важную особенность этих ксенобиотиков, заключающуюся в том, что они способны к кумуляции в гидросфере по мере следования их по водным пищевым цепям, накапливаясь при этом в весьма значительных количествах.

Это связано с тем, что в гидробионтах отсутствуют дезинтоксикационные (антидотные) механизмы, которые защищали бы их от проникновения через физиологические барьеры и от последующей кумуляции чужеродных химических компонентов при переходе последних по пищевым цепям как от низших гидробионтов, так и занимающих более высокое трофическое положение.

Вместе с тем при переходе от одного звена к другому в наземных трофических цепях, например от зараженной растительности в мышечную ткань или молоко животных, или в яйца домашней птицы, уровни ксенобиотиков, наоборот, уменьшаются и порой весьма значительно — в десятки раз. Факты накопления в гидросферах вредных химических веществ, в том числе тяжелых металлов, пестицидов и ряда других, отмечались многими исследователями, как зарубежными, так и отечественными. В их числе приводятся, например, данные по результатам наблюдений над некоторыми гидробионтами озера Байкал. Так, если принять концентрацию ксенобиотика в теле эпишура за единицу, то у питающихся ими циклопов концентрация эта увеличивается в 4,6 раза; у голомянок, которые кормятся циклопами, она возрастает в 14,1 раза; у омулей, питающихся голомянками — в 22,4 раза, а у нерпы, пожирающей омулей, концентрация этих веществ увеличивается в 120,6 раза. Важно отметить, что с ростом трофического положения гидробионта способность непосредственного извлечения загрязняющих веществ из водной среды снижается и возрастает роль алиментарного пути. Так, в ткани циклопа из водной среды поступало около 22% этих вредных химических веществ (от общего количества потребляемого ими пищевого фактора), а в ткани нерпы — менее 1% из водного бассейна и 99% и более из пищевого рациона.

Способностью к крайне высокой степени концентрации в организмах различных бионтов обладают некоторые пестициды (Одум Ю., 1986). Так, например, было установлено, что даже при незначительном количестве ДДТ в воде водоемов, в его планктоне концентрация уже увеличилась в 800 раз, в ткани щуки — в 26 тысяч раз, а в тканях цапли и бакланов, питающихся рыбами (в том числе щукой) этих водоемов, концентрация ДДТ возросла в 70 тысяч и 528 тысяч раз соответственно.

Подобным же свойством в значительной степени накапливаться в гидробионтах обладают и органические соединения ртути. Многие химические ксенобиотики отличаются значительной устойчивостью во внешней среде и возможностью миграции на большие расстояния. Достаточным доказательством этого являются, например, многочисленные факты обнаружения хлорорганических пестицидов у обитателей Арктики (пингвинов, тюленей, белых медведей), куда эти препараты могли попасть из мест их применения (и загрязнения), пройдя много миграционных экологических путей.

3. Микроэлементы в продуктах питания

Большинство химических веществ относится к так называемым микроэлементам, широко распространенным в природе. В микроскопических количествах они находятся в почвах, горных породах, воздухе, в различных водоемах и т.д. Попадая оттуда на растительность и организмы рыб и животных, они, в конечном итоге, в процессе питания, с водой и воздухом проникают и в организм человека. Многие из них относятся к числу так называемых второстепенных элементов (Одум Ю., 1986). Они подобно жизненно важным биомикроэлементам и часто вместе с ними совершают определенные миграционные пути по экосистемам и не представляют ценности для организма. Большинство таких (не биогенных) элементов, тем более в концентрациях обычных для многих естественных (природных) экологических систем, как правило, не оказывают влияния на организмы в силу исторически выработавшейся адаптации организмов к этим веществам.

В связи с этим миграция подобных элементов, казалось, не должна бы беспокоить ученых, в том числе экологов и гигиенистов, но, как уже указывалось выше, за последние 3—4 десятилетия в окружающую среду стали все чаще и во все больших количествах

поступать из различных предприятий металлургических, химических, горнодобывающих, энергетических и других отраслей, транспортных средств побочные продукты, содержащие высокие концентрации некоторых тяжелых металлов, ядовитые органические соединения, радионуклиды и другие вредные вещества. Кроме того, некоторые из таких чужеродных веществ, благодаря химическому сходству с какими-то жизненно важными биомикроэлементами, концентрируются (как и последние) в одних и тех же тканях. Например, стронций, похожий по химическому составу на кальций, также как и кальций, накапливается в костях. И если это окажется радиоактивный стронций, то его губительное действие на организм не вызывает сомнений. Поэтому экологическому изучению подлежат круговороты практически всех веществ, как биомикроэлементов, так и второстепенных элементов. Известно, что для многих биомикроэлементов (или так называемых эссенциальных — незаменимых факторов) определена физиологическая суточная потребность, которая для взрослого человека в среднем (мг) составляет: железа — 15–20; цинка — 10–12; марганца — 5–6; фтора — 2–3; меди — 2–2,5; никеля — 0,6–0,8; молибдена — 0,2–0,3; кобальта — 0,1–0,2; йода — 0,2. При этом как недостаточность микроэлементов, так и избыточное, токсическое поступление их в организм приводит к заболеванию, а затем и к смерти (рис. 7.2).



Рис. 7.2. Гипотетическое взаимоотношение между потреблением незаменимых нутриентов и здоровьем

Биологически активными могут быть и некоторые другие микроэлементы. Например, мышьяк и никель стимулируют процессы кроветворения, но жизненная необходимость их пока не доказана, а суточная потребность их не установлена. Но необходимо учесть одно практически важное обстоятельство, заключающееся в том, что в определенных дозах все микроэлементы (в том числе эссенциальные) могут оказаться токсичными и, попадая с пищевыми продуктами в организм человека, вызывать тяжелые экологические последствия. Поэтому наличие в пищевых продуктах чужеродных химических веществ, любых ксенобиотиков в количествах, хотя бы уже в 2–3 раза превышающих их фоновое (обычное в данной местности) содержание, является нежелательным, а в случае повышения установленных для них ПДК (предельно допустимых концентраций) или ПДУ (предельно допустимых уровней) в тех или иных пищевых продуктах — просто недопустимым.

Крайне опасной является ситуация, когда количество таких ксенобиотиков в продуктах питания оказывается невероятно большим, или так называемым экстремальным, т.е. когда ПДК или ПДУ превышено в 5 и более раз.

Как уже указывалось выше, некоторые тяжелые металлы отличаются особой токсичностью. Восемь из них (ртуть, кадмий, свинец, мышьяк, стронций, медь, цинк и железо) решением Объединенной комиссии ФАО/ВОЗ включены в число подлежащих контролю при международной торговле пищевыми продуктами. В России, кроме этих восьми, подлежат контролю на содержание в пищевых продуктах еще семь химических элементов (фтор, йод, сурьма, олово, никель, хром и алюминий), а при наличии соответствующих показаний и другие химические элементы.

В настоящее время у нас в стране действуют соответствующие санитарные нормы ФАО/ВОЗ СанПиН 2.3.2.506-96 «Предельно допустимые концентрации химических элементов в продовольственном сырье и пищевых продуктах» (табл. 7.5).

Из всех перечисленных выше тяжелых металлов наиболее токсичными и безусловно опасными являются ртуть, кадмий и свинец.

Ртуть совершает два типа круговорота в природе (Тутельян В.А., 1985). Один из них, так называемый глобальный, связан с естественным, природным обменом элементарной (неорганической) ртути между атмосферой и поверхностью Земли, ее мировым океаном. При этом в промышленно неразвитых регионах отмечаются только незначительные фоновые содержания такой ртути, как правило, не вызывающие беспокойства с точки зрения воздействия на организм человека.

Предельно допустимые концентрации ртути, свинца и кадмия в продовольственном сырье и пищевых продуктах

Пищевые продукты	ПДК пр, мг/кг		
	ртуть	свинец	кадмий
Зерновые**	0,03	0,5 (0,3)*	0,1 (0,03)
Зернобобовые	0,02	0,5 (0,3)	0,1 (0,03)
Крупы **	0,03	0,5 (0,3)	0,1
Мука, кондитерские изделия	0,02	0,5 (0,3)	0,1 (0,03)
Хлеб	0,01	0,35	0,07
Сахар-песок	0,01	0,5	0,05
Конфеты	0,01	1,0	0,1
Какао-порошок и шоколад	0,1	1,0	0,5
Печенье	0,02	0,5	0,1
Молочные продукты			
Молоко, кисломолочные продукты	0,005	0,1 (0,05)	0,03 (0,02)
Молоко сгущенное консервированное	0,015	0,3	0,1
Молоко сухое***	0,005	0,1 (0,05)	0,03
Сыры, творог	0,02	0,3	0,1
Масло сливочное	0,03	0,1	0,03
Растительные продукты			
Масло растительное	0,03	0,1	0,05
Маргарины, кулинарные жиры	0,05	0,1	0,05
Овощи свежие и свежемороженые	0,02	0,5	0,03
Консервы овощные в стеклянной, алюминиевой и цельнотянутой жестяной таре	0,02	0,5	0,03
Фрукты, ягоды свежие и свежемороженые	0,02	0,4	0,03
Консервы овощные в сборной жестяной таре	0,02	1,0	0,05
Консервы фруктовые, ягодные соки в стеклянной, алюминиевой и цельнотянутой жестяной таре	0,02	0,4	0,03
Консервы фруктовые, ягодные соки в сборной жестяной таре	0,02	1,0	0,05
Овощи сушеные и консервированные***	0,02	0,5	0,03
Фрукты и ягоды сушеные и консервированные***	0,02	0,4	0,03
Мясо и мясные продукты			
Мясо, в том числе полуфабрикаты, охлажденные замороженные (все виды убойных промысловых и диких животных)	0,03	0,5	0,05

Пищевые продукты	ПДК пр. мг/кг		
	ртуть	свинец	кадмий
Колбасные изделия, копчености, кулинарные изделия из мяса	0,03	0,5	0,05
Субпродукты убойных животных, охлажденные (печень, почки, язык, мозги, сердце, кровь и др.)	0,1	0,6	0,3
Почки	0,2	0,1	1,0
Консервы из мяса и птицы в стеклянной, алюминиевой и цельнотянутой жестяной таре	0,03	0,5	0,05
Консервы из мяса и птицы в сборной жестяной таре	0,03	1,0	0,1
Яйца	0,02	0,3	0,01
Яичный порошок	0,1	3,0	0,1
Рыба, рыбные продукты и другие морские продукты			
Рыба свежая охлажденная мороженая пресноводная:			
хищная	0,6	1,0	0,2
нехищная	0,3	1,0	0,2
Рыба свежая охлажденная мороженая морская	0,5	1,0	0,2
Напитки			
Минеральные воды	0,005	0,1	0,01
Напитки на настоях и эссенциях	0,005	0,3	0,03
Пиво, вино и другие спиртные напитки	0,005	0,3	0,03
Продукты детского питания (в пересчете на готовый продукт)			
Продукты на молочной основе	0,005	0,05	0,02
Продукты на зерно-молочной основе	0,01	0,1	0,02
Продукты на овощной и фруктовой основе	0,01	0,3	0,02
Продукты на мясной и птичьей основе	0,02	0,2	0,03
Продукты на рыбной основе	0,15	0,5	0,1
Общий предел (ПДК) для продуктов, не вошедших в данный перечень	0,02	1,0	0,05

* — В скобках здесь и далее указаны ПДК в продовольственном сырье, предназначенном для производства детских и диетических продуктов.

** — Для гречихи и гречневой крупы ПДК кадмия — 0,04 мг/кг, меди — 15,0 мг/кг.

*** — В пересчете на исходный продукт.

4. Загрязнение пищевых продуктов чужеродными веществами

Озабоченность вызывает другой тип круговорота в природе, так называемый локальный. Он связан с процессами метилирования неорганической ртути, поступающей преимущественно из антропогенных источников. Такими источниками в настоящее время являются, главным образом, предприятия электротехнической и целлюлозной промышленности: производства по выпуску ртутных фунгицидов, при изготовлении каустической соды и, наконец, большинство производств и транспортных средств при сжигании топлива и т.д. В мире ежегодно поступает в атмосферу (а оттуда в почву и в водоемы) в виде паров и аэрозолей в среднем около 60–80 тысяч тонн ртути. При этом фоновая концентрация ртути в атмосфере, в зависимости от степени индустриализации регионов и эколого-гигиенической безопасности производства, может колебаться от 0,001 до 0,8 мкг/м³, а в особо развитых промышленных регионах она может увеличиваться в несколько десятков раз.

Но особенно большую заботу и беспокойство вызывает попадание ртути в водоемы. Здесь, обычно в донных отложениях, в результате действия микроорганизмов осуществляются процессы метилирования, в результате которых неорганические ртутные соединения превращаются в органические, хорошо растворимые метилртутные соединения. Именно эти процессы и являются ведущими во включении, а в дальнейшем и продвижении ртути по трофическим цепям водных экосистем. В результате таких пищевых путей ртуть попадает уже в организм человека.

Выше мы уже указывали на способность органических соединений ртути в значительной степени накапливаться в организмах гидробионтов. В некоторых случаях в телах рыб концентрация метилртути может оказаться в десятки и сотни раз выше концентрации ее в водоемах, где обитали эти рыбы. Конечно, содержание метилртути в различных водоемах различно. Так, например, в водах открытого океана концентрация метилртути в среднем составляет 0,02–0,03 мкг/л. Вблизи же антропогенных зон в результате загрязнений (особенно бухт, заливов) стоками промышленных производств концентрация ртути может увеличиться в десятки, а то и в сотни раз. Например, в воде Минамата (Япония) во время знаменитой вспышки среди местного населения отравления ртутью от употребления рыбы, выловленной в этом заливе, концентрация ртути колебалась от 80 до 680 мкг/л (т. е. от 4 до 30 тысяч раз

выше, чем в открытом океане). В рыбе, выловленной в этом заливе и вызвавшей отравления у рыбаков, содержание метилртути было в сотни раз больше, чем в воде данного залива, и колебалось от 8000 до 36 000 мкг/кг. Небезынтересно при этом отметить, что еще в большей степени, чем в рыбе, ртуть кумулируется в устрицах. Так, если в рыбе залива Минамата содержалось 8000–36 000 мкг/кг ртути, то в устрицах, выловленных там же и в это же время, концентрация ртути колеблется от 23 000 до 85 000 мкг/кг (для сравнения следует указать, что в акваториях с относительно чистой водой содержание ртути в рыбах в среднем не более 69 мкг/кг, а в устрицах — 410 мкг/кг).

Первая вспышка этого массового ртутного отравления (или как ее называли «болезнь Минамата») была диагностирована в 1956 году, когда было зарегистрировано 130 заболевших, а вторая вспышка произошла также в Японии (в районе реки Агано, в префектуре Ниагата) в 1964–1965 гг., когда заболели 180 человек, из которых 52 человека умерли. Эти пищевые вспышки явились результатом непосредственного загрязнения залива сточными водами и другими сбросами промышленных отходов от расположенных вблизи заводов по выпуску азотных удобрений и по синтезу винилхлорида, содержащими алкилртутные соединения. Значительное накопление ртути отмечалось в гидробионтах данных водоемов и особенно в рыбных продуктах, которые заболевшие употребляли в пищу.

Заболевание на начальных стадиях выражалось преимущественно симптомами поражения центральной нервной системы (ртуть относится к протоплазматическим ядам). При этом отмечались расстройства речи, нарушения походки, понижение слуха и зрения. В последующем тяжесть этих поражений нарастала, и многие заболевшие погибли. При вскрытии трупов было установлено, что концентрация ртути в различных органах и тканях была невероятно велика и превышала обычное содержание ртути (у людей, не подвергавшихся интоксикации ею) в десятки, сотни и тысячи раз (от 50 до 30 000 раз).

Было выявлено более высокое (в среднем на 25%) содержание метилртути в клетках крови новорожденных, чем у их матерей, что объясняется более высокой чувствительностью плодов к этому яду. Более того, у 22 новорожденных от матерей, употреблявших зараженную рыбу (в заливе Минамата), но не имевших клинических проявлений и считавшихся здоровыми, со временем

начали проявляться симптомы поражения центральной нервной системы различной тяжести, вплоть до психических расстройств, слабоумия и смертельных исходов. В головном мозгу у них выявлено содержание ртути от 5000 до 10 000 мкг/кг. У некоторых детей, родившихся у заболевших матерей, оказались различные врожденные уродства.

Однако, к счастью, такого рода вспышки массовых интоксикаций ртутью являются достаточно экзотичными. Краткое описание их в данном случае имеет главной целью еще раз продемонстрировать типичное экологическое поражение организма специфическими трофическими путями.

В гораздо большей степени в странах регистрируются другие ртутные интоксикации, чаще всего из-за случайного использования в пищу зерна, протравленного гранозаном или другими ртутьорганическими соединениями. У нас в стране такие отравления чаще носили локальный, семейный характер. В ряде стран описаны крупные, охватывающие значительные количества пострадавших, интоксикации от зараженного ртутью зерна или изготовленной из него муки (в Азии, Южной Америке). Так, описана одна из самых массовых вспышек, случившаяся в 1960 году в Ираке, когда отравились 6590 человек, из которых 459 умерли. Причиной послужило зерно, использованное для домашней выпечки хлеба (в сельских местностях), доставленное в Ирак из Мексики, где оно было протравлено алкилртутными фунгицидами (кстати, на мешках с зерном были сделаны отметки, что оно протравлено и подлежит к использованию только в качестве семян для посевов, что, однако, не было на месте учтено, так как надпись была сделана на испанском языке, которого не знали местные жители Ирака). Как удалось выяснить, данное зерно содержало от 8000 до 9000 мкг/кг метилртути. Многими наблюдениями различных авторов было установлено, что клинические признаки интоксикации метилртутью проявляются уже при концентрации ее в крови в пределах 0,2–0,5 мг/л.

Что касается допустимой суточной дозы (ДСД) для ртути, то она установлена (для взрослого человека) в количестве 0,05 мг, из которых метилртути не должно быть более 0,03 мг, недельная доза не должна превышать 0,3 мг ртути. К такому выводу пришел комитет экспертов ФАО/ВОЗ по пищевым добавкам, основываясь на расчетах с применением десятикратного коэффициента безопасности.

Кадмий, как и ртуть, не является жизненно необходимым элементом и также обладает значительным токсическим воздействием на организм человека, куда он попадает преимущественно пищевым путем — с продуктами питания и питьевой водой. Загрязнение кадмием пищевых продуктов, пищевого сырья растительного происхождения происходит, как правило, в основном сточными водами и другими отходами различных промышленных учреждений, связанных с производством и применением специальных сплавов, автоматики, атомной и ракетной техники, антикоррозионных покрытий, полимеров, а также при использовании фосфорных удобрений и пестицидов, содержащих соли кадмия. В связи с быстрым развитием за последние десятилетия этих видов производств возросла и продолжает нарастать опасность интоксикации людей кадмием и его солями.

Кадмий, как и другие микроэлементы, существует и в естественной природе, где он обычно встречается (в почвах, минералах) вместе с цинком (при этом количество цинка больше кадмия примерно в несколько раз). Средняя концентрация кадмия в почве составляет около 0,5 мг/кг, а в атмосферном воздухе (незагрязненном, над океаном) около 0,005 мкг/м³. Попадая из почвы в воздушную среду, кадмий вместе с пылевыми частицами загрязняет снова почву, но теперь уже и ее растительность, и поверхность водоемов.

В обычных геохимических условиях — в природных водах — содержится не более 0,05—1 мкг/л кадмия. Но уже в антропогенных зонах, тем более связанных с указанными производствами, концентрация кадмия (во всех сферах) значительно повышается. Так, если в воздухе над океаном концентрация его составляет 0,005 мкг/м³, то в воздухе сельских местностей (в связи с применением вблизи их территорий кадмийсодержащих удобрений и пестицидов) уже в 10 раз больше (0,05 мкг/м³), а в воздухе районов перечисленных выше промышленных предприятий количество кадмия увеличивается почти в сто раз (от 0,3 до 0,6 мкг/м³). Соответственно повышается концентрация кадмия в водоемах, и значительно в большей степени загрязняются этим ксенобиотиком как рыбные, так и растительные пищевые продукты и пищевое сырье.

В отдельных растительных продуктах, исследованных у нас и в ряде зарубежных стран, установлены следующие содержания кадмия (в мг/кг): в картофеле — от 12 до 50; в зерновых — от 28 до 95; в фасоли — от 5 до 12; в горохе — от 15 до 19; в капусте — от 2 до 26;

в салате — от 17 до 23; в томатах — от 10 до 30; во фруктах — от 9 до 42 и наибольшее количество кадмия определялось в грибах — от 100 до 5000 мкг/кг. Средняя концентрация кадмия в обычной почве составляет около 0,5 мг/кг.

Материалы многочисленных исследований свидетельствуют о том, что за последние годы наблюдается увеличение концентрации кадмия в продукции растениеводства. В значительной степени этому способствует и все возрастающее применение кадмийсодержащих пестицидов и удобрений. Немалые концентрации кадмия содержатся в таких широко применяемых минеральных удобрениях, как селитра (от 0,5 до 0,6 мг/кг), фосфат калия (4,7 мг/кг) и суперфосфат (7,2 мг/кг). Особенно опасными являются фосфорные удобрения.

Специальными исследованиями было документировано, что при введении в почву кадмия соответственно повышается его концентрация в выращиваемых на ней рисе, овощах (в Японии, Швеции и др.). Например, если в выращенном в Японии на обычных почвах (содержащих около 0,5 мг кадмия) рисе определялось около 160 мкг/кг кадмия, то количество его уже оказалось почти в 5 раз больше (780 мкг/кг) на почве с содержанием кадмия 10 мкг/кг.

В литературе уже описаны и массовые случаи хронической интоксикации кадмием людей, в том числе и с летальными исходами, в частности, происшедшими в бассейне реки Джинцу, в Японии, где эти заболевания получили название «болезнь Итай-Итай» (или «Ох-Ох»). Они были вызваны употреблением в пищу риса, выращенного на полях, где использовалась для орошения вода, загрязненная стоками (содержащими значительное количество кадмия) от расположенного вблизи предприятия по разработке цинковой руды. Как было установлено во время вспышки, концентрация кадмия в рисе, выращенном в той местности (а рис — это основной продукт питания местного населения), составила от 600 до 1000 мкг/кг. Было обследовано около 3 тысяч больных. В основном болели женщины в возрасте после 45 лет, особенно много рожавшие, что объясняется дефицитом кальция (активно замещавшегося кадмием). Ведущими первоначальными признаками заболевания отмечались сильные боли в нижних конечностях и пояснице, нарушение почечной функции, а затем похудание, деформация скелета и переломы костей вследствие нарушения фосфорно-кальциевого обмена. Многие заболевания

закончились инвалидностью и смертью. При расследовании этой вспышки было установлено, что среднесуточное поступление кадмия с пищевым рационом составляло у заболевших, употреблявших зараженный рис, от 180 до 390 мкг (у лиц, употреблявших незараженный рис — 90—188 мкг). Концентрация кадмия в моче больных была в пределах 5,1—12,8 мкг/л, а в моче здоровых — 1,4—2,6 мкг/л.

Учитывая, что смертельная доза кадмия для человека составляет, как это доказано, около 150 мкг/кг массы тела, можно предположить, насколько массивной была у пострадавших интоксикация кадмием в указанной пищевой вспышке.

Все возрастающее загрязнение биосферы кадмием требует особого внимания к мерам предупреждения попадания в организм человека этого весьма опасного ксенобиотика. Так установлена корреляционная связь между количеством обнаруженных в почве и воде кадмия, а также свинца, мышьяка и других ксенобиотиков и уровнями заболеваемости злокачественными новообразованиями различных форм среди населения этих экологически пораженных регионов.

Свинец, подобно ртути, попадая в организм человека и взаимодействуя в нем с сульфгидрильными группами белков, блокирует различные ферментные системы. Установлено, что с пищей в организм человека свинца поступает в 3—4 раза больше, чем из атмосферного воздуха (239—350 мкг/сут, против 90 мкг/сут). При более значительном поступлении свинца в организм, порядка 2 мг в день, уже спустя несколько месяцев (а при дозе в 10 мг в день — через несколько недель) могут развиваться тяжелые свинцовые интоксикации. Свинец обладает особой способностью накапливаться в костной ткани. Существенным источником загрязнения пищевых продуктов свинцом является металлическая тара, используемая для хранения ряда продуктов питания. В соответствии с санитарными правилами для лужения различных видов пищевой посуды в применяемом для этой цели олове должно содержаться не более 1% свинца. Оловянно-свинцовый припой, используемый для пайки внутренних швов посуды, не должен содержать более 10% свинца. В 15 г навески пищевых продуктов не допускается даже следов свинца.

Радионуклиды представляют серьезную опасность для здоровья людей при их поступлении в организм вместе с продуктами питания, когда при производстве и испытаниях ядерного оружия, а также при работе атомных электростанций (тем более,

при авариях на них) расщепляется уран. Среди продуктов его расщепления оказываются радиоактивные изотопы — стронций-90 и цезий-137, устойчивые во внешней среде и характеризующиеся длительным периодом полураспада (порядка 30 лет). Мигрируя из воздуха в почву — водоемы — растения — животных (стронций со сходным ему кальцием, а цезий со сходным ему калием), в конечном итоге попадают в пищевые продукты, а с ними и в организм людей, где кумулируются в костях. При этом пищевые цепи, по которым следуют указанные радионуклиды, многообразны и быстротечны.

Радионуклиды способны накапливаться в капусте, картофеле, фасоли и других растениях. Скармливание сельскохозяйственных животных этими продуктами, загрязненными радиоизотопами, приводит к накоплению последних в тканях животных и молоке лактирующего скота. По материалам некоторых зарубежных исследователей, в 70-х годах двадцатого столетия в костях людей содержалось уже достаточное количество стронция, чтобы он оказывал свое канцерогенное действие (Одум Ю., 1986). Когда был объявлен международный запрет на испытания ядерного оружия в атмосфере, опасность в какой-то мере уменьшилась. Вместе с тем, печальный опыт аварии на Чернобыльской АЭС с тяжелыми последствиями, когда опасность острой радиации сменилась длительной опасностью от употребления зараженных радиоизотопами пищевых продуктов, заставляет уделять должное внимание и к этим экологически стойким ксенобиотикам.

Нитраты, нитриты, нитрозамины также относятся к числу небезопасных ксенобиотиков. Нитраты (а это соли азотной кислоты — нитраты натрия, аммония или калия) все в большей степени используются как минеральные удобрения, вносимые в почву с целью повышения урожайности продуктов растениеводства. Накапливаясь в растениях в процессе вегетации, а также проникая обычными путями в водоемы (в том числе питьевые), нитраты с пищей и водой поступают в организм человека. Здесь они могут способствовать образованию метгемоглобина, тем более у детей, особенно раннего возраста. Считается, что пороговая зона нитрата натрия по метгемоглобинообразованию при одновременном введении составляет для человека около 9 мг/кг массы. В связи с этим расчетная максимальная суточная доза (МДС) для нитратов в пищевом рационе взрослого человека, как это установлено заключением экспертов ФАО/ВОЗ,

не должна превышать 5 мг/кг массы тела (т.е. где-то в пределах 300 мг сутки). В России установлена ПДК нитратов в питьевой воде, которая не должна превышать 45 мг/л.

Особо высоким содержанием нитратов отличаются такие продукты, как зеленые овощи (шпинат, салат, шавель), свекла столовая, капуста, морковь и др. Сравнительные данные с существующими нормативами содержания нитратов в продуктах растениеводства (СанПин 2.3.2.560-96 Госкомсанэпиднадзор России, 1997) и фактически выявляемые в отдельных продуктах питания представлены в табл. 7.6. Эти данные свидетельствуют о превышении содержания нитратов во многих овощах. Особенно опасно, когда такие овощи, приготовленные на воде с большим содержанием нитратов, используются для приготовления продуктов детского питания.

Нитриты (соли азотистой кислоты) давно уже используются в качестве консерванта (нитрит натрия) при изготовлении колбас,

Таблица 7.6

Содержание нитратов (мг/кг) в продуктах растительного происхождения*

Продукты	Допустимые уровни содержания	Выявленное содержание**
Картофель	250	5–250
Капуста	500–900	10–1900
Морковь	250–400	9–500
Томаты	150–300	52–237
Огурцы	150–400	6–656
Свекла	1400	40–3200
Лук перо	600–800	4–1848
Листовые овощи	2000–3000	240–3975
Дыни	90	35–201
Арбузы	60	10–300
Перец сладкий	200–400	2–250
Кабачки	400	8–240
Виноград, яблоки, груши	60	6–142

* — СанПин 2.3.2.560-96 Госкомсанэпиднадзор России, 1997.

** — Данные взяты из работ В.И. Мурох (1986); Н.И. Опополь, Е.В. Добрянская (1986); Р.Д. Габович, Д.С. Припутина (1987).

ветчины, мясных консервов. Вместе с тем под воздействием микрофлоры в желудочно-кишечном тракте из нитритов могут образовываться N-нитросоединения. Установлено, что эти соединения и, в частности N-нитрозамины, обладают канцерогенными свойствами. Они могут образовываться не только в организме человека, но и в пищевых продуктах из предшественников — нитратов (после их восстановления в нитриты). Такое образование N-нитрозаминов, даже с последующим возрастанием их количества, возможно в процессе хранения продуктов, их технологической или кулинарной обработки (при консервировании, копчении, жарении). О важном значении, в частности, правильного (холодного) хранения пищевых продуктов в этом плане свидетельствует выдвинутая в последнее время гипотеза о том, что наблюдаемое снижение заболеваемости раком желудка в экономически развитых странах связано с правильным хранением пищевых продуктов в домашних холодильниках (количество которых все увеличивается). Это, по-видимому, связано с тем, что снижается скорость образования в продуктах нитратов, а значит, и канцерогенных нитросоединений.

Проведением специальных опытов на лабораторных животных было установлено, что из ста исследованных различных нитрозаминов 80 обладали четко выраженными канцерогенными свойствами. Здесь следует отметить практически важное обстоятельство, заключающееся в том, что добавление к пищевым продуктам аскорбиновой кислоты значительно снижает образование в них нитрозаминов.

Полихлорированные дифенилы также относятся к ксенобиотикам. Широко используемые в последнее время в некоторых промышленных, особенно электротехнических, предприятиях, уже известными экологическими путями эти соединения загрязняют водоемы и их гидробионты, где они накапливаются (как и другие вышеописанные токсиканты), в том числе, в употребляемых в пищу рыбах.

По различным трофическим цепочкам, в том числе, при скармливании животным и домашней птице концентрированной рыбной муки, эти вещества попадают в молоко и молочные изделия, яйца и другие продукты. А насколько значительно заражаются этими соединениями рыбы, видно из таких данных: в тканях рыб относительно чистых водоемов концентрация полихлорированных дифенилов достигает не более 0,1 мг/кг, а в рыбах, выловленных из загрязненных водоемов, концентрация этих веществ достигла 35 мг/кг.

В литературе описаны случаи отравления этими соединениями. Один из случаев, происшедший в Японии, был связан с потреблением рисового масла, изготовленного из зараженного риса, в котором концентрация полихлорированных дифенилов колебалась от 2000 до 3000 мг/кг. Симптомы этого отравления (вызванного болезнью Юшо) выражалась в слабости, тошноте, рвоте, нарушении дыхания, гиперсекреции глазных желез и др. Интересно, что в подкожной жировой ткани больных, спустя несколько месяцев после употребления этого рисового масла, определялось наличие полихлорированных дифенилов очень большой концентрации, достигшей 75 мг/кг.

В 1979 году на Тайване произошло отравление более 2000 человек рисовым маслом, загрязненным полихлорированными дифенилами. К 1983 г. умерло 120 человек. Заболевание было сходно с болезнью Юшо (Япония). Проявлялось акнеформными высыпаниями на коже, гиперпигментацией на коже и ногтях, усилением секреторной функции мейбомиевых желез. Заболевание получило название «Болезни Ю-Ченг».

В мае 1981 г. в Мадриде вспыхнуло ранее неизвестное массовое заболевание. За первые 120 дней эпидемии было госпитализировано 12 000 чел. и зарегистрировано 100 смертельных исходов, число которых к 25 ноября достигло 200.

Среди всего контингента заболевших преобладали лица мужского пола. Все употребляли с пищей масло, не прошедшее санитарный контроль. Это масло имело искусственный зеленый цвет, запах напоминал масло, выпускаемое для швейных машин, при нагревании масла отмечался своеобразный неприятный запах. В указанное масло входило до 20% рапсового масла, а также подсолнечное масло и животные жиры. Для денатурации рапсового масла использовали 2% раствор анилина, а для последующей очистки применяли другие химические вещества.

Ведущими симптомами были лихорадка, респираторные нарушения, атипичная пневмония. Клинические проявления отравления расценивались как своеобразный токсико-аллергический синдром, имеющий предромальный период продолжительностью 4–6 ч., вслед за которым следовала острая фаза заболевания. Спустя 2–3 месяца в 10% случаев отмечали рецидивы заболевания.

Через 4 года отмечалось, что из более 20 000 случаев заболевания 350 имели летальный исход, 1% больных перенесли легкую форму заболевания, 15% — тяжелую. Считают, что «Синдром токсичного

масла» (по номенклатуре ВОЗ) характеризуется различными проявлениями обусловленными воспалительными процессами.

Из вышеприведенных материалов четко видно, что все ксенобиотики, как правило, попадают в организм человека алиментарным путем вместе с продуктами питания и водой, но различаются, в частности, по степени своей опасности для здоровья людей. Патологический процесс развивается медленно, редко массовые острые пищевые интоксикации химической природы. Это в значительной степени затрудняет раннее, своевременное выявление начала этих заболеваний. Этим они в значительной степени отличаются от острых пищевых отравлений (любой этиологии, в том числе микробной) или пищевых инфекций, при которых обращаемость заболевших, как и диагностика заболеваний, редко запаздывает.

Литературные данные и представленное выше описание симптомов интоксикации у пострадавших при массовых и групповых отравлениях свидетельствуют о большом разнообразии в силе токсического действия ксенобиотиков и о различном патологическом воздействии на те или иные ткани, органы и системы. Чужеродные непищевые компоненты способны оказывать общетоксическое действие с преимущественными поражениями паренхиматозных органов, центральной нервной системы, нарушением метаболических процессов, пищеварения и усвоения питательных веществ; изменять иммунобиологическую реактивность организма и, в конечном итоге, вызывать отдаленные канцерогенные, мутагенные, аллергенные, тератогенные, гонадотоксические и эмбриотоксические последствия и вызывать другие серьезные заболевания у населения экологически неблагополучных регионов.

В связи с этим проблема предупреждения заражения ксенобиотиками пищевых продуктов является важнейшим условием охраны внутренней среды человека и одной из главных задач в разработке и решении эколого-гигиенической концепции питания. Однако для решения этой проблемы в нашей стране потребуются огромные усилия и средства.

В качестве примера фактического состояния загрязненности пищевых продуктов и продовольственного сырья чужеродными веществами следует привести обобщенные данные результатов лабораторных исследований, выполненных в 67 санэпидстанциях РСФСР в 1988 г. (изложены в письме заместителя главного государственного санитарного врача РСФСР № 07РС-24/3249 от 04.07.89).

Характеристика исследованных образцов ксенобиотиков представлена в табл. 7.7.

Таблица 7.7

Содержание чужеродных веществ (ЧВ) в образцах пищевых продуктов

Чужеродные вещества (ЧВ)	Количество образцов	Наличие (ЧВ)		(ЧВ) выше ПДК		Количество проведенных исследований
		всего	%	всего	%	
Соли тяжелых металлов	7513	2645	35,2	352	4,7	14029
Из них: Свинец	2673	935	35,0	102	3,8	4010
Ртуть	2116	741	35,0	99	4,7	3174
Антибиотики	2668	382	14,3	160	6,0	3027
Микотоксины	2214	415	18,7	237	10,7	2354
Афлатоксин В1	923	20	2,2	13	1,4	993
Недифференцированные микотоксины	45	3	—	—	—	45
Недифференцированные афлатоксины	202	18	9,0	13	6,7	209
Патулин	138	3	2,2	1	0,7	138
Афлатоксин М1	107	8	7,5	3	2,8	117
Нитрозамины	50	4	—	3	—	59
Всего:	13859	3498	27,7	782	6,0	20 971

Из общего числа исследованных образцов продуктов (13 859 проб) наибольший удельный вес составили анализы пищевых продуктов на содержание в них тяжелых металлов (7513 проб, или 53,6%). Превышения ПДК при этом оказались весьма существенными. Исследовались, главным образом, консервированная продукция (мясные, рыбные и овощные консервы), а также молоко и продукты детского питания. В табл. 7.5 представлены данные по свинцу и ртути, обнаруженных в 1676 из 4789 образцов (или 35%). Остальные 2724 исследовались на содержание в них других тяжелых металлов (кадмия, олова, железа, меди, цинка), а также мышьяка. В 969 из них (в 35%) указанные вещества обнаружены, а в 151 (в 5,5%) их количество превышало ПДК.

Всего же в 1988 г. соли тяжелых металлов обнаружены в 35,2% исследованных пищевых продуктов, в количестве же, превышающих ПДК в среднем в 4,7% случаев.

Обращает на себя внимание, что в 1987 году соли тяжелых металлов обнаруживались в 8,2 % исследованных пищевых продуктов, а с превышением ПДК — только в 2% случаев. Такое значительное (по сравнению с 1987 годом) возрастание находок тяжелых металлов в 1988 году (в 4,3 раза, с превышением ПДК — в 2,4 раза) в определенной степени объясняется внедрением к этому времени в практику работы лабораторий территориальных санэпидстанций более чувствительных методик исследований пищевых продуктов, введенных в действие новыми ГОСТами (№ 26927-26935-86).

Несомненно, такие результаты отражают и усиливающееся повсеместно напряжение экологической ситуации, увеличивающееся загрязнение окружающей среды, в том числе пищевых продуктов вредными чужеродными химическими веществами и другими контаминантами.

Некоторым подтверждением этому служат и результаты исследований пищевых продуктов на наличие в них антибиотиков. Так, в 1988 году из 2668 образцов, главным образом, мяса и субпродуктов, а также яиц и молока в 328 случаев (или 14,3%) обнаружены антибиотики. При этом в 160 случаях (в 42% от числа находок) их количество превышало ПДК.

Как это видно из табл. 7.8, находки антибиотиков по ряду продуктов (кроме мяса) и превышение ПДК в 1988 году также превышали такие данные по сравнению с 1987 годом.

Содержание антибиотиков в продуктах питания (в %)

Продукты	Удельный вес антибиотиков		Удельный вес антибиотиков с превышением ПДК	
	1988	1987	1988	1987
Яйца	26,0	15,3	10,0	—
Печень	27,0	24,1	23,0	6,5
Субпродукты	23,0	15,5	11,0	7,7
Мясо	2,2	13,9	—	11,0

Аналогичное загрязнение продуктов питания нитратами, нитрозаминами, микотоксинами и солями тяжелых металлов наблюдалось и в 1991 и 1992 гг. (табл. 7.9 и 7.10).

Вызывают озабоченность и данные о количествах обнаруженных в продуктах питания и сельхозпродукции остаточных количеств пестицидов, изложенные в специальных документах МЗ РСФСР в 1989 г. (№ 07РС/3057 от 19.06.89 и № 06 РС-31-3192 от 07.07.89). Так, в 1988 г. центрами санэпиднадзора Российской Федерации исследовано около 90 тысяч проб продуктов питания (230 наименований). Остаточные количества пестицидов обнаружены в 8,4 % исследованных проб. При этом загрязненность пестицидами с превышением МДУ в различных группах выглядела следующим образом:

Из числа исследованных проб, %

Мясо—птица—яйцо	3,1
Молоко—масло—сыр	0,6
Растительное масло	0,6
Фруктово-ягодные культуры	5,1
Зерновые и зернобобовые	3,8
Овощи и бахчевые культуры (из закрытого грунта)	3,7

В ряде областей России по некоторым продуктам такая загрязненность была в несколько раз выше (например, в Новгородской области превышение МДУ в молочно-масляной продукции обнаружено в 26,8% исследованных проб, в мясо-птице-яйцепродукции в Вологодской области — в 30% проб, в Курганской области — 16,7%, в Магаданской — 12,2%, в Бурятской АССР — 20%).

Удельный вес проб пищевых продуктов с наличием нитратов, микотоксинов и нитрозаминов с превышением ПДК в расчете на 100 исследованных проб по Российской Федерации*

Продукты	Нитраты		Микотоксин		Нитрозамины	
	1991	1992	1991	1992	1991	1992
Всего	7,8	6,51	—	1,08	18,18	3,02
В том числе из них импортных	—	3,13	—	0,23	—	—
Мясо и мясные продукты	—	2,48	—	0,22	15,30	0,55
Из них импортных	—	—	—	—	—	—
Птица и яйца	—	—	—	—	—	—
Из них импортных	—	—	—	—	—	—
Молоко и молочные продукты	—	—	—	0,17	—	—
Рыба, рыбопродукты и др. продукты моря	—	—	—	—	—	25,39
Хлебобулочные и мукомольно-крупяные	—	—	—	0,23	2,21	—
Сахар и кондитерские изделия	—	—	—	2,33	—	—
Овощи и бахчевые	7,70	7,04	—	0,28	—	—
Из них импортных	—	3,65	—	—	—	—
Плоды, ягоды	—	1,50	—	1,20	—	—
Картофель	4,04	3,93	—	1,53	—	—
Дикорастущие пищевые продукты	5,49	0,49	—	2,39	—	—
Жировые растительные продукты	—	1,08	—	1,53	—	—

* — Материалы взяты из “Анализа показателей отчетной формы № 18 за 1992 год по разделу гигиены питания”, подписано зам. гл. врача РФ от 17.06.1993 г. за № 07РЦ-24/702

Таблица 7.10

**Удельный вес проб пищевых продуктов с наличием токсичных элементов
с превышением ПДК в расчете на 100 исследованных проб
по Российской Федерации ****

Продукты	Из них							
	Всего		ртуть		свинец		кадмий	
	1991	1992	1991	1992	1991	1992	1991	1992
Всего	2,50	2,77	0,61	0,69	2,50	1,88	1,75	1,33
Из них импортных	—	2,80	—	—	—	0,82	—	0,81
Мясо и мясные продукты	3,38	2,00	1,50	1,62	1,92	1,15	1,92	1,53
Из них импортных	—	3,72	—	—	—	1,42	—	—
Птица и яйца	—	3,02	—	1,07	—	1,06	—	1,55
Из них импортных	—	2,43	—	—	—	—	—	1 из 7
Молоко и молочные продукты	2,78	3,57	0,70	0,44	0,15	3,84	0,15	0,90
Рыба, рыбопродукты и др. продукты моря	1,63	1,92	—	3,38	—	2,57	0,28	1,29
Хлебобулочные и мучкомольно-крупяные	1,48	1,92	0,39	0,26	1,4	1,27	0,23	1,44
Сахар и кондитерские изделия	1,25	1,41	—	0,33	0,30	0,70	15,5	0,54
Овощи, бахчевые	4,36	3,20	1,49	—	2,19	1,29	3,72	5,02
Из них импортных	—	4,49	—	—	—	1,40	—	7,69
Плоды, ягоды	—	10,1	0,93	—	0,69	—	0,48	—
Картофель	6,12	3,92	—	—	2,44	0,50	5,98	5,10
Дикорастущие пищевые продукты	2,51	3,62	0,4	0,65	4,04	2,19	2,61	1,55
Жировые растительные продукты	1,82	5,42	—	0,32	3,26	3,70	—	2,45
Напитки	1,16	1,38	0,20	0,19	0,86	1,22	0,27	0,16
Продукты виноделия	—	6,02	—	0,28	—	0,60	—	0,17
Мед и продукты пчеловодства	1,36	—	—	—	2,59	—	—	—
Продукты детского питания	0,90	1,14	0,10	0,26	1,10	0,94	—	0,38
Из них импортных	—	0,59	—	—	—	—	—	—
Консервы	1,04	1,33	1,1	0,84	3,01	1,91	9,53	0,67
Зерно и зернопродукты	—	2,29	—	0,28	—	0,97	—	0,97
Из них импортных	—	2,25	—	—	—	2,11	—	—

** — Материалы взяты из "Анализа показателей отчетной формы № 18 за 1992 год по разделу гигиены питания", подписано зам. гл. врача РФ от 17.06.1993 г. за № 07РЦ-24/702

Особое беспокойство вызывают значительные находки остаточных количеств пестицидов в плодово-ягодных культурах, максимально используемых для детского и диетического питания, превышение МДУ в которых обнаружено в среднем более чем в 5% исследованных проб. Вместе с тем, в ряде регионов загрязненность этой продукции была чрезмерно высокой (например, в Чечено-Ингушской АССР — 49,4% проб, в Новгородской области — 34%, в Калининской и Ульяновской областях — в 25% проб, в Волгоградской области — в 22%).

Анализы полученных материалов показывают, что экстремально (т.е. выше, чем в 5 раз МДУ) загрязнены: молочные продукты — полихлорпиненом (в 19% всех проб), препаратом 2,4-Д (11,5%), ртутьсодержащими препаратами (1,8%), хлорофосом (1,5%); мясные продукты — препаратами 2,4-Д (в 10% проб), капуста — фосфамидом (в 22% проб).

Особое внимание обращает на себя крайне экстремальное загрязнение рыбы (в т.ч. речной и озерной) ртутьсодержащими препаратами (от 18 до 49,5% проб), что в значительной степени связано с упомянутой способностью накопления этих веществ в гидробионтах.

В указанных документах отмечается, что в связи с применением в настоящее время пестицидов без должной агрохимической культуры и при недостаточном контроле, в том числе со стороны центра санэпиднадзора, экологическая ситуация в ряде регионов усложнилась, что сказалось и на состоянии здоровья населения.

В целом по России загрязненность продуктов питания пестицидами в количествах, превышающих установленные максимально допустимые уровни, за последние годы неуклонно возрастает. Так, в 1991 году в среднем такие находки составляли 1,5% от числа исследованных проб, а в 1992 году — 1,6%. В 1993 году в России наибольшая загрязненность пестицидами наблюдалась в зерновых и зернобобовых (3,7%), растительном масле (2,5%). Причины загрязнения продуктов пестицидами показаны в табл. 7.11.

Специально проведенными научными исследованиями по изучению воздействия пестицидов на здоровье населения установлена статистически достоверная коррелирующая связь распространенности ряда заболеваний сельского населения (особенно среди детей) с величиной территориальных нагрузок пестицидами. Смертность людей трудоспособного возраста, проживающих и работавших в сельских местностях России, оказалась почти в 1,5 раза выше (на 48%), чем среди городских жителей.

**Причины загрязнения продуктов пестицидами в целом
по России на 1991–1993 гг. (%)**

Причины загрязнения	1991	1992	1993
Нарушений не выявлено	37,31	42,94	50,08
Загрязнение кормов	29,46	25,65	15,04
Нарушение технологии наземной обработки	9,3	11,41	7,68
Нарушение сроков ожидания	4,65	5,18	4,80
Нарушение генераторно-аэрозольного метода	0,19	4,59	0,48
Загрязнение почвы	3,68	4,12	6,24
Применение пестицида не по назначению	3,00	1,88	3,52
Повторность применения пестицида	8,14	1,65	10,24
Неблагоприятные метеоусловия	2,42	1,65	0,80
Нарушение технологии ультрамалообъемного опрыскивания	1,55	0,82	0,64
Нарушение технологии авиационного метода обработки	0,29	0,12	0,48

В ряде областей России (Псковской, Новгородской, Рязанской, Орловской, Тульской и др.) продолжительность жизни мужского населения (по сравнению с состоянием на 1965 год) снизилась на 5,5 лет (а среди городского населения — на 2,5 года). В значительной степени это объясняется резким увеличением использования (начиная со второй половины шестидесятых годов) пестицидов (в 5 раз) и фунгицидов (в 8 раз), обладающих отдаленными отрицательными действиями на организм людей.

Лабораторные исследования в последнее время также указывают на достаточно высокое загрязнение продуктов питания различными контаминантами (табл. 7.12). Так, по данным центров госсанэпиднадзора, в 1994 г. в целом по стране 12–15% исследованных проб молочных продуктов, рыбы и рыбной кулинарии, 7–10% мясопродуктов не соответствовали санитарным требованиям по бактериологическим показателям, а в ряде территорий (Архангельской, Калужской областях, Кабардино-Балкарии, Тыве) эти цифры в 2 раза выше.

В среднем от 1,5 до 10% проанализированных продуктов содержали тяжелые металлы (ртуть, свинец, кадмий, медь, цинк), пестициды. Заметно обострилась проблема загрязнения зерновой продукции микотоксинами; в 10–30% продукция животноводства и птицеводства содержит антибиотики.

**Данные контроля качества продовольственного сырья
и пищевых продуктов, не соответствующих санитарным требованиям
по состоянию на 1993–1994 гг.***

Продукты	Контроль качества по показателям					
	химическим		микробио- логическим		радиоактивного заражения	
	1994	1993	1994	1993	1994	1993
Всего	4,7	6,7	8,4	8,9	0,6	0,83
В том числе импортируемой из общего числа исследований	3,6	3,8	3,9	4,1	—	—
Мясо и мясопродукты	8,8	8,5	6,3	5,8	0,3	0,5
Рыба и рыбопродукты	6,3	8,3	9,7	10,1	1,0	2,6
Молоко и молочные продукты	4,6	4,5	11,8	11,8	0,6	0,7
Овощи и бахчевые	3,1	4,4	10,1	10,2	0,02	0,12
Зерно и зернопродукты	1,6	2,4	7,1	7,3	—	0,05
Продукты детского питания	6,5	7,0	6,2	7,1	—	—

*Из Государственного доклада “О санитарно-эпидемиологической обстановке в России в 1994 году”

Превышение ПДК содержания кадмия в пищевых продуктах обнаруживается в Омской, Пермской, Челябинской областях, цинка — в Калужской, Читинской областях, свинца — в республиках Татарстан, Башкортостан, Рязанской, Пермской и Тюменской областях, ртути — в Чувашской республике и Смоленской области, мышьяка — в Удмуртской республике, Республике Калмыкия.

5. Необходимые меры защиты окружающей среды и продуктов питания

Главным ведущим механизмом в поступлении и дальнейшем продвижении чужеродных химических веществ во всех экологических системах для всех их биотов и, в том числе для человека, — является пищевая цепь. В этой связи существование различных ведомственных ПДК для загрязняющих окружающие среды веществ в зависимости от степени чувствительности к ним отдельных видов экосистем является, на наш взгляд, необоснованным, так как этим самым как бы игнорируется единство живой и неживой природы.

В качестве иллюстрации можно привести ПДК для кадмия. Так, в питьевой воде допускается 0,001 мг/л кадмия, в воде

рыбохозяйственных водоемов допускается уже в 5 раз больше кадмия (0,005 мг/л), а в сточных водах, которые, как показывает практика, могут попасть в питьевые водоемы без предварительной биологической очистки, разрешается содержание кадмия уже в 100 раз больше (0,1 мг/л) (Габович Р.Д., Припутина Л.С., 1987).

Подобное положение имеет место с нормативами по ряду химических веществ, содержащихся в воде культурно-бытового и хозяйственно-бытового водопользования. Отличаются также предельно допустимые концентрации химических веществ в воде водоемов, используемых для нужд человека и рыбохозяйственных целей. По-видимому, устанавливаемые ПДК для ксенобиотиков в окружающей среде должны быть едиными для всех экосистем и устанавливаться по самому чувствительному виду данной пищевой цепи. В этой связи при обосновании ДСД (допустимой суточной дозы), ДСП (допустимого суточного поступления) ксенобиотиков и их ПДК в продуктах питания следует учитывать экологический коэффициент запаса. Так, при расчетах ДСП ксенобиотика целесообразно ДМН (максимально недействующая доза — устанавливается обычно в хроническом токсикологическом эксперименте на крысах) разделять произвольно на коэффициент запаса (K_z), равного 100 ($ДСД = ДМН / K_z$; $ДСП = ДС \times Д \times 60 \text{ мг/сут}$), с учетом определения экологического коэффициента безопасности. Этот коэффициент необходимо рассчитывать по наиболее чувствительному экологическому виду «пищевой цепи» к изучаемому ксенобиотику, начиная с его миграции по трофическим путям из окружающей среды в растительный и далее в животный мир природы (рис. 7.1). Так с учетом эколого-гигиенической концепции питания необходимо в эксперименте изучать степень воздействия нормируемого ксенобиотика на растения (особенно сельскохозяйственные продовольственные культуры), а затем определять влияние этих растений на организм травоядных животных, после этого изучать неблагоприятное действие данного ксенобиотика на организм всеядного животного (молоко, масло, мясо и др.). При этом выявляется наиболее чувствительный вид экосистемы и рассчитывается экологический коэффициент опасности (или степень безвредности) миграции ксенобиотика по пищевой цепи, как это ранее показано на примере ДДТ. Целесообразно экспериментально обоснованные ПДК ксенобиотиков, разработанные с учетом эколого-гигиенических принципов нормирования, регулярно пересматривать через 5 или

10 лет органами здравоохранения совместно с другими заинтересованными службами на основе анализа состояния как здоровья населения, так и окружающей природы и при необходимости проводить коррекцию этих норм чужеродных веществ в различных продуктах растительного и животного происхождения.

Если в «пищевой цепи» циркулирует несколько ксенобиотиков, обладающих синергизмом действия, то необходимо проводить оценку исходя из общепринятой формулы (Аверьянова) суммационного эффекта. При этом целесообразно введение дополнительных коэффициентов, характеризующих потенцирование эффекта. Так, данная формула, приобретает для практической эколого-гигиенической оценки питания следующий вид:

$$\frac{C_1}{K_1 \times \text{ПДК}_1} + \frac{C_2}{K_2 \times \text{ПДК}_2} + \dots + \frac{C_n}{K_n \times \text{ПДК}_n} \leq 1,$$

где $C_1, C_2, \dots, C_n$ — концентрация различных ксенобиотиков в пищевой цепи; $K_1, K_2, \dots, K_n$ — коэффициент потенцирования совместного действия различных ксенобиотиков в пищевой цепи, превышающий предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в продуктах питания. Так, например, в последнее время появились данные о том, что комбинированное действие нитратов и радионуклидов на живой организм в 2–4 раза превышает вред, который они могут причинять, действуя в отдельности. При этом установлено, что нитраты и нитриты способны многократно усиливать разрушающее действие радиации на генетический аппарат.

Недостаточное внимание антропогенных воздействий на различные пищевые цепи экосистем привело к тому, что содержание ксенобиотиков, особенно соединений тяжелых металлов, значительно превышает утвержденные ПДК в продуктах питания и становится опасным для здоровья человека.

В настоящее время глобальные антропогенные воздействия привели к тому, что уже фоновое содержание ксенобиотиков в различных продуктах питания часто близко к утвержденным ПДК и иногда даже их превышает (табл. 7.6 и 7.13). Данные, представленные в этих таблицах, указывают на необходимость усиления санитарно-гигиенического контроля за охраной окружающей среды, совершенствования технологии производства и очистки выбросов, перехода на безотходные или малоотходные технологические процессы, правильного введения агрохимии в сельском хозяйстве.

Глобальное загрязнение окружающей среды вредными антропогенными факторами, превышающее возможности самоочищения (дезинтоксикации) природы, указывает уже сейчас на необходимость изменения стратегии развития биосферы и образа жизни на Земле,

**Сравнение ПДК с фоновым колебанием содержания ртути,
кадмия и свинца в пищевых продуктах (в мг/кг)**

Продукты	Фоновое содержание*			ПДК**		
	ртуть	кадмий	свинец	ртуть	кадмий	свинец
Рыбная продукция	0,013–0,5	0,012–0,18	0,45–0,75	0,2–0,75	0,2	1,0–2,0
Мясные продукты	0,007–0,05	0,009–0,3	0,078–0,21	0,03–0,2	0,05–1,0	0,5–1,0
Молочные изделия	0,003–0,4	0,08–0,3	0,03–0,24	0,005–0,03	0,03–0,2	0,05–0,3
Овощи	0,5	0,005–0,6	0,04–0,2	0,02	0,03	0,5
Ягоды	0,5	—	0,55	0,02	0,03	0,4
Фрукты	0,002	0,005–0,23	0,15	0,02	0,03	0,4
Зерновые	0,138–0,5	0,015–0,4	—	0,03	0,1	0,5
Хлебопродукты	0,005	0,13	0,2	0,01–0,02	0,05–0,1	0,3–1,0

* — Данные взяты из работы А.И. Штенберг (1984)

** — СанПиН 2.3.2.560-96 Госкомсанэпиднадзор России, 1997.

направленных на ее охрану. По-видимому, пришло время, когда для предупреждения «химической патологии» алиментарного происхождения целесообразно уже пересмотреть в сторону ужесточения существующую практику так называемого «снижения» выбросов вредных веществ в окружающую среду путем разбавления стоков чистой водой или наращиванием высоты трубы промышленного предприятия. Ведь при этих мероприятиях ксенобиотики не улавливаются, не проводится их надежное захоронение, они по-прежнему поступают в окружающую среду, пусть и в несколько разбавленных концентрациях. Однако в дальнейшем по мере продвижения по пищевой цепи они не рассеиваются, а, наоборот, в ряде случаев накапливаются (концентрируются), особенно на вершине трофической пирамиды, что создает опасность для здоровья человека при использовании в питании продуктов биологического накопления.

Охрана окружающей среды — комплексная глобальная государственная и народно-хозяйственная проблема, которая не может решаться без участия науки, производственных предприятий, соответствующих специальных органов и служб и заинтересованной

общественности. Она требует значительных сил и материальных средств и четкой организации работы. Основное внимание должно быть уделено экологическому обоснованию необходимых природоохранительных мероприятий.

Кроме мероприятий по охране окружающей среды необходимо осуществлять дальнейшее совершенствование технологии обработки, хранения и реализации продуктов питания с целью уменьшения содержания в них чужеродных непищевых компонентов, что позволит снизить степень опасности экологических поражений организма в виде инфекций, интоксикаций, злокачественных опухолей, аллергозов, аномалий развития, мутационных изменений и других заболеваний. При этом важно не только уменьшить содержание в пище человека ксенобиотиков и биологических контаминантов, но необходимо и сохранить в ней как главные пищевые вещества (белки, углеводы, жиры, витамины и др.), так и ряд других пищевых природных компонентов. В этой связи должны быть перспективными эколого-гигиенические безотходные или малоотходные технологии производства в молочной, консервной и других отраслях пищевой промышленности: это позволит добиться не только максимального получения продуктов с высокой пищевой и биологической ценностью, но и решить целый ряд проблем, в том числе:

1) рациональнее использовать человеком главные пищевые вещества (нутриенты) как источник энергии и основу структурных компонентов отдельных органов и систем организма;

2) сохранение биологически активных веществ, витаминов, микроэлементов, незаменимых аминокислот, полиненасыщенных жирных кислот и других нутриентов, используемых в здоровом питании как биологически активные добавки к пище (БАДы) — нутрицевтики;

3) способствовать сохранению природных пищевых компонентов, таких как пищевые волокна, целебные фармакологические соединения и другие компоненты, относящиеся к классу биологически активных веществ (БАДы) — парафармацевтиков, являющихся биорегуляторами и стимуляторами важнейших процессов жизнедеятельности человека;

4) современными технологическими процессами добиться разрушения антиалиментарных веществ — специфических антагонистов обычных пищевых веществ. К ним относятся ингибиторы протеины, антивитамины, деминерализующие факторы, подавляющие утилизацию минеральных элементов, в первую очередь, кальция, цинка, инозитолгексафосфорная и шавелевая кислоты и др.;

5) современными технологическими процессами можно достичь разрушения или существенного уменьшения тех фармакологических соединений, которые обладают токсическим действием на организм человека;

6) рационально сохранять в продуктах питания полезные для организма человека микроорганизмы (молочнокислые бактерии, пищевые дрожжи и др.), которые повышают усвоение пищевых веществ и оказывают благоприятные действия на эндоэкологию микроорганизмов толстого кишечника, снижая тем самым эндогенную интоксикацию вредными продуктами жизнедеятельности гнилостной микрофлоры.

7) не допускать в процессе хранения, технологической обработки и реализации для населения продуктов питания вторичного их загрязнения чужеродными не пищевыми компонентами (рис. 7.1.)

В качестве исключительной важности и целесообразности разработки и внедрения эколого-гигиенических процессов безотходных технологий в предприятиях пищевой промышленности, направленных на охрану окружающей среды и улучшение (рационализацию и сбалансированность) структуры питания населения, можно привести такой пример по молочной промышленности. При переработке на молочных заводах с целью изготовления сливок, творога, сыра, животного масла и др. образуются так называемые отходы производства — вторичные продукты в виде обезжиренного молока, пахты, молочной сыворотки, которые во многих случаях, как у нас в стране, так и за рубежом, иногда сбрасывают в канализацию в виде сточных вод, которые к тому же существенно загрязняют окружающую среду. Однако эти «отходы» производства, обладая низкой энергетической ценностью, в то же время содержат жизненно важные, биологически ценные пищевые вещества (лецитиновый комплекс, полиненасыщенные жирные кислоты, витамины группы В и С, широкий набор минеральных веществ, белки, лактозу). По данным Международной молочной федерации, до настоящего времени только из получаемой в мире более 80 млн тонн молочной сыворотки около 40 млн тонн ее сливают в канализацию. Подобными технологическими процессами ежегодно теряется около 400 тыс. тонн молочного белка, 1 млн. 600 тыс. тонн молочного сахара (лактозы) и много других биологически ценных незаменимых пищевых веществ. Такое пренебрежительное отношение к ценнейшим пищевым веществам сопровождается также осложнением экологической ситуации в регионах, окружающих молочные предприятия.

В связи с этим в странах с развитой молочной промышленностью за последние 12–15 лет все большее количество молочной сыворотки, пахты и обезжиренного молока перерабатываются в сухие и сгущенные низкожировые продукты на производствах с эколого-гигиенической безотходной технологией с целью наиболее полного и эффективного использования этих биологически ценных пищевых веществ при изготовлении различных молочных, колбасных, хлебобулочных и других продуктов, особенно предназначенных для диетического питания.

Таким образом, проводимая в настоящее время организация рационального здорового питания различных групп населения, в том числе лечебно-профилактического для работающих с особо вредными условиями труда, а также лечебного (диетического) питания для лиц с различными заболеваниями отдельных органов и систем организма, должна быть основана на эколого-гигиенической концепции человека. Данная концепция направлена как на охрану внутренней среды человека, так и на нормализацию процессов его жизнедеятельности, которые тесно связаны с окружающей средой, составляя в природе единую и взаимосвязанную экологическую систему. Неразумное нарушение взаимодействия этой экосистемы в природе может привести не только к отрицательному влиянию на показатели здоровья человека, производительности его труда и продолжительности жизни, но и способствовать глобальной агрессии самих основ жизни на Земле.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

К главе 1

1. **Бородулин Ф.Р.** История медицины. М., 1961. 252 с.
2. Николай Васильевич Лазарев. Очерки жизни и деятельности / Ред. И.И. Брехман, И.Д. Гадаскина, Владивосток: Дальнаука 1993. 231 с.
3. **Волков В.А., Вонский Е.В., Кузнецова Г.И.** Выдающиеся химики мира. М.: Высшая школа. 1991, 651 с.
4. Достижения советской токсикологии // Итоги науки и техники. ВИНТИ. Токсикология. М., 1978. Т. 10.
5. **Лужников Е.А.** Достижения и проблемы советской клинической токсикологии в области борьбы с острыми отравлениями // В сб. Итоги науки и техники. Токсикология. Достижение советской токсикологии. М., 1978. Т. 10. С. 214–237.
6. **Саватеев Н.В.** Начальные этапы развития отечественной военной токсикологии // Токс. вестник. 1995. № 2. С. 2–5.
7. **Сорокина Т.С.** История медицины. Краткий курс лекций. М.: Университет Дружбы народов. 1988, 72 с.

К главе 2

1. **Ахметов И.З.** Лабораторные и дикие грызуны. Содержание, разведение и использование в опытах. Ташкент, 1981. 123 с.
2. Ветеринарно-санитарные правила и нормы содержания подопытных (лабораторных) животных, соответствующие международно принятым требованиям. Методические указания // Лабораторные животные, 1992. № 2. С. 27–46.

3. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И.П. Западнюк, В.И. Западнюк, Е.А. Захария, Б.В. Западнюк. Киев: Вища школа, 1983. 384 с.

4. **Иоффе Р., Добле З.** Маркировка животных // Лабораторные животные, 1992. Т. 2, № 2. С. 58–64.

5. **Красовский Г.Н.** Возрастная, половая и видовая чувствительность к химическим веществам. // Профилактическая токсикология. М., 1984. Т. 1. С. 268–281.

6. **Лоскутова З.Ф.** Виварий. М.: Медицина, 1980. 186 с.

7. Проблема нормы в токсикологии. Современные представления и методические подходы, основные параметры и константы / И.М. Трахтенберг, Р.Е. Сова, В.О. Шефтель, Ф.А. Оникиенко. М.: Медицина, 1991. 208 с.

К главе 3

1. Азотсодержащие органические соединения. СПб.: Химия, 1992. 432 с.
2. Галоген- и кислородсодержащие органические соединения. СПб.: Химия, 1994. 688 с.

3. Экспрессные методы определения токсичности и опасности химических веществ / С.Д. Заугольников, М.М. Кочанов, А.О. Лойт, И.И. Ставчанский. Л.: Медицина, 1978. 184 с.

4. **Лойт А.О., Меньшиков Н.М., Радилов А.С.** Токсикологическая оценка новых химических веществ. / Экспрессная оценка органотоксичности ядов // Иркутский университет. 1992, Т. 1. С. 125–136.

5. Неорганические соединения элементов I–IV групп / Ред. В.А. Филов. Л.: Химия, 1988. 512 с.

6. Неорганические соединения элементов V–VIII групп / Ред. В.А. Филов. Л.: Химия, 1989. 592 с.

7. **Спыну Е.И., Иванова Л.И.** Математическое прогнозирование и профилактика загрязнения окружающей среды пестицидами. М.: Медицина, 1977. 168 с.

8. Углеводороды. Галогенпроизводные углеводороды. СПб.. Химия, 1990. 732 с.

К главе 4

1. **Елохин А.П.** К вопросу определения критериев приемлемого риска // Проблемы безопасности при чрезвычайных ситуациях. М., 1994. Вып. 8. С. 42–45.

2. **Израэль Ю.А., Семенов С.М., Кунина И.М.** Экологическое нормирование: методология и практика / Проблемы экологического мониторинга и моделирования экосистем. Л., 1991. С. 10–24.

3. **Рязанова Р.А.** К вопросу о пороговости биологического действия факторов внешней среды // Проблема пороговости в токсикологии. М., 1977. С. 23–36.

4. **Саноцкий И.В.** Концепция пороговости действия химических соединений на целостный организм // Проблема пороговости в токсикологии. М., 1977. С. 9–12.

30-00

ОГЛАВЛЕНИЕ

Глава 1. Обзор развития токсикологии (А.О. Лойт)	3
Глава 2. Токсикологический эксперимент (А.О. Лойт, С.Л. Хаславская)	
Глава 3. Прогноз и токсикологический эксперимент	32
(А.О. Лойт, С.Л. Хаславская)	69
Глава 4. Оценка токсичности и опасности химических соединений (Т.Е. Лим, А.О. Лойт, Л.В. Луковникова, Г.И. Сидорин)	109
Глава 5. Отдаленные последствия действия химических веществ (А.О. Лойт, Г.Б. Плисс)	138
Глава 6. Токсикология радиоактивных веществ (А.Л. Зельдин)	166
Глава 7. Эколого-гигиенические проблемы питания (В.А. Доценко) ...	180
Список литературы	221

Издательство «ЭЛБИ-СПб»

195197, Санкт-Петербург, Лабораторный пр., 23. an@elbi.spb.ru

Подписано в печать 20.10.05. Формат 60 x 90 1/16.

Печать офсетная. Бумага офсетная.

Печ. л. 14. Тираж 1000 экз. Заказ 4610.

Отпечатано в ООО «Ресурс»

Санкт-Петербург, ул. Гапсальская, 1, лит. А.