

КАФЕДРА СПЕЦІАЛЬНОЇ ХІМІЇ ТА ХІМІЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ

(назва кафедри)

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник кафедри спеціальної хімії
та хімічної технології НУЦЗУ, к.т.н.

_____ Тарахно О.В.
(підпис) (прізвище та ініціали)

" _____ " _____ 20__ р

«Небезпеки радіаційного, хімічного, та біологічного походження»

(назва навчальної дисципліни)

КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЙ

навчальної _____ вибіркової _____ дисципліни
(обов'язкової, вибіркової)

підготовки _____ бакалавр _____
(назва освітнього ступеня)

спеціальність: 161 "Хімічні технології та інженерія
263 «Цивільна безпека»

ВСТУП.

Тема 1. Основні поняття дисципліни.

Основним поняттям дисципліни «Небезпеки хімічного, біологічно та радіаційного походження» є поняття – **небезпека**. Небезпеками прийнято називати різноманітні види негативних впливів в системі “людина – навколишнє середовище”. Небезпека реалізується шляхом **небезпечних та шкідливих факторів**. У процесі розвитку цивілізації система “людина - довколишнє середовище” не залишається незмінною та визначається розвитком науково-технічного прогресу. Тому не залишаються незмінними як набір небезпечних та шкідливих факторів, так і рівень, сила, масштаб їх впливу на людину.

Небезпека є складним параметром, який має багато ознак. Щоб краще зрозуміти природу небезпек та протистояти їм, необхідна систематизація та класифікація, чим і займається таксономія – наука про систематизацію та класифікацію складних явищ, понять, що відіграють важливу роль в організації наукового знання у галузі безпеки життєдіяльності.

Залежно від конкретних потреб існують різні системи класифікації небезпек – за джерелом походження, локалізацією, наслідками, збитками, сферою прояву, структурою, характером впливу на людину тощо.

Небезпека наявна в усіх системах, в яких можливі зміни енергії, присутні хімічні та біологічно активні компоненти. Один і той самий небезпечний та шкідливий фактор за природою свого впливу може одночасно належати до різних груп. Тому дуже важливо ідентифікувати фактор навколишнього середовища, тобто визначити його тип та розмір.

Усі види небезпек, які формуються у процесі взаємодії людини з навколишнім середовищем, змінюють його стан. Але ж наявність небезпеки ще не означає того, що людині чи групі людей обов’язково може завдатись якась шкода чи ушкодження. Існування джерела небезпеки свідчить передусім про існування або ж можливість утворення конкретної небезпечної ситуації, при якій буде завдатись шкода. До матеріальних збитків, пошкоджень, шкоди здоров’ю, смерті або інших наслідків призводить конкретний **вражаючий фактор**.

Залежно від наслідків впливу конкретних вражаючих факторів на організм людини вони в деяких випадках поділяються на шкідливі та небезпечні.

Небезпечний фактор – природний чи техногенний чинник, вплив якого на людину за певних умов призводить до травм, гострого отруєння або іншого раптового погіршення стану здоров’я або смерті.

Шкідливий фактор – природний чи техногенний чинник, вплив якого за певних умов може призвести до захворювання, зниження працездатності і (або) негативного впливу на здоров’я людини чи її нащадків.

Техносфера має багато негативних факторів. Основними носіями небезпечних і шкідливих факторів в оточуючому середовищі є машини та інші технічні пристрої, хімічні і біологічні активні предмети праці, джерела енергії, нерегламентовані дії працюючих, порушення режимів і організації діяльності, а також відхилення від допустимих параметрів мікроклімату у робочій зоні. **Небезпечні та шкідливі фактори** за своїм походженням відповідно до ГОСТ 12.0.003.-74 поділяються на:

- **фізичні** – рухомі машини та механізми, пересувні частини виробничого та побутового устаткування; підвищена запиленість та загазованість повітря, підвищена чи знижена температура повітря, підвищений рівень шуму, вібрації, інфразвукових коливань, ультразвуку, іонізуючих випромінювань, статичної електрики, електромагнітних випромінювань, ультрафіолетової чи інфрачервоної радіації; підвищення чи зниження барометричний тиск, вологість, іонізація та рухомість повітря, небезпечне значення напруги в електричному ланцюгу, підвищена напруга електричного чи магнітного полів, відсутність чи недостатність природного світла, підвищена яскравість світла:

- **хімічні** – хімічні речовини, які за характером впливу на організм людини поділяються на загально токсичні, подразнювальні, сенсibiliзуючі, канцерогенні, мутагенні та такі, що впливають на репродуктивну функцію;

- **біологічні** – патогенні мікроорганізми (бактерії, віруси, грибки) та продукти їх життєдіяльності, а також макроорганізми (рослини та тварини);

- **психофізіологічні** – фізичні (статичні та динамічні) і нервово-психічні перевантаження (розумове перенапруження, монотонність праці, перенапруження органів чуття, емоційні перевантаження).

В багатьох випадках використовується поняття “небезпечна речовина”.

Небезпечна речовина – радіоактивна, токсична, вибухова, горюча речовина, речовина–окисник, біологічні агенти, які становлять небезпеку для життя і здоров’я людей та навколишнього природного середовища

Для визначення серйозності небезпеки існують різні критерії. **Категорії серйозності небезпеки** встановлюють кількісне значення відносної серйозності ймовірних наслідків небезпечних умов. Виділяють такі категорії:

I категорія – катастрофічна небезпека;

II категорія – критичні небезпеки;

III категорія – граничні небезпеки;

IV категорія – незначні небезпеки.

Рівні ймовірності небезпеки є якісними відображенням відносної ймовірності того, що відбудеться небажана подія, яка є наслідком не усуненої або непідконтрольної небезпеки. Розрізняють:

Рівень А – часта небезпека;

Рівень В – можлива небезпека;

Рівень С – випадкова небезпека;

Рівень D – віддалена небезпека;

Рівень E – неймовірна небезпека.

До сфери безпеки життєдіяльності стосується такі **види ризиків**:

- за масштабами розповсюдження – ризики стосовно людини, групи людей, населення регіону, нації, всього людства;

- за позицій доцільності – обґрунтований та необґрунтований (безглуздий) ризик;

- за волевиявленням – добровільний та вимушений ризик;

- стосовно до сфери людської діяльності – економічний, побутовий, виробничий, політичний, соціальний ризик та ризик у природокористуванні;

- за ступенем припустимості – знехтуваний, прийнятий, гранично допустимий, надмірний ризик.

На практиці досягти нульового рівня ризику, тобто абсолютної безпеки, неможливо. Прямим наслідком неможливості забезпечення нульового рівня ризику є необхідність зниження ризику до деякого *допустимого рівня*.

Сучасна концепція безпеки життєдіяльності базується на досягненні саме допустимого (прийнятого) ризику. Допустимий рівень ризику формується індивідуальною та суспільною свідомістю і є функцією соціального, економічного та культурного рівня розвитку суспільства. Концепція допустимого ризику – досягнення такого малого ризику, який, з одного боку, є технічно неможливим, а з іншого – допустимим суспільством на певний час.

Основними питаннями теорії і практики безпеки життєдіяльності є питання підвищення рівня безпеки. Якщо виявлену небезпеку неможливо виключити повністю, необхідно **знижити ймовірність ризику до припустимого рівня** шляхом вибору відповідного рішення. Досягти цієї мети в будь-якій ситуації можна такими шляхами:

- повна або часткова відмова від робіт, операцій та систем, які мають високий ступінь небезпеки;
- заміна небезпечних операцій іншими – менш небезпечними;
- удосконалення технічних систем та об'єктів;
- розробка та використання спеціальних засобів захисту;
- засоби організаційно-управлінського характеру, в тому числі контроль за рівнем безпеки, навчання людей з питань безпеки, стимулювання безпечної роботи та поведінки.

РОЗДІЛ 1. НЕБЕЗПЕКИ РАДІАЦІЙНОГО ПОХОДЖЕННЯ

Тема 2. Природа радіації. Види іонізуючих випромінювань

Біосфера протягом усієї своєї еволюції перебувала під впливом фонового електромагнітного випромінювання, спричиненого природними джерелами (сонцем, зірками). **Електромагнітне випромінювання поділяють на інфрачервоне (ІЧ), видиме, ультрафіолетове (УФ), рентгенівське та γ – випромінювання.** Крім того, в навколишньому середовищі присутні речовини до складу яких входять елементи які піддаються радіоактивному розпаду. Під час такого розпаду виникають **радіоактивні випромінювання.**

Останні три види випромінювання мають велику біологічну дію. Це обумовлено їх високою здатністю до іонізації речовини. Усі види випромінювань яка викликають сильну іонізуючу дію отримали назву **іонізуючі випромінювання.** Вони існували на землі ще задовго до появи на ній людини. Проте вплив іонізуючих випромінювань на організм людини був виявлений лише наприкінці ХІХ ст. з відкриттям французьким вченим А.Бекерелем, а потім дослідженнями П'єра і Марі Кюрі явища радіоактивності, які проводили дослідження цього впливу безпосередньо на собі. Поняття «іонізуюче випромінювання» об'єднує різноманітні види, різні за своєю природою випромінювання. Подібність їх полягає в тому, що всі вони відрізняються високою енергією, мають властивість іонізувати і руйнувати біологічні об'єкти. Під впливом іонізуючого випромінювання атоми і молекули живих клітин іонізуються, в результаті чого відбуваються складні фізико-хімічні процеси, які впливають на характер подальшої життєдіяльності людини. Іонізуюче випромінювання, діючи на організм людини, викликає у ньому зворотні і незворотні зміни.

Розрізняють корпускулярне і фотонне іонізуюче випромінювання.

Корпускулярне – потік елементарних частинок із масою спокою, відмінною від нуля, що утворюються при радіоактивному розпаді, ядерних перетвореннях або генеруються на прискорювачах. Це α і β – частинки, нейтрони, протони та ін.

Фотонне іонізуюче випромінювання – електромагнітні хвилі в інтервалі довжин хвиль, що відповідають рентгенівському та гамма діапазнам. Енергія γ – кванта дорівнює:

$$E_{\gamma} = h \cdot \nu = h \cdot \frac{c}{\lambda},$$

де c – швидкість світла, h – стала Планка, λ – довжина хвилі, ν – частота.

Особливість радіохімічних процесів – надзвичайно великі енергетичні ефекти.

Ці ефекти на 5-6 порядків перевищують енергетичні ефекти хімічних реакції. Такім енергетичним ефектам відповідають значні біологічні ефекти.

Ядро атома має розміри 10^{-14} – 10^{-15} м, але майже вся маса атома зосереджена в ядрі. Ядро складається з протонів і нейтронів (загальна назва - нуклони).

Протон (p) - це елементарна частинка з масою $m_p = 1,672 \times 10^{-27}$ кг, або 1,0073 а.о.м., і позитивним зарядом $q = 1,602 \times 10^{-19}$ Кл (який приймають за одну відносну одиницю заряду + 1). Протон стабільна частинка.

Нейтрон (n) - незаряджена частинка з масою $m_n = 1,674 \times 10^{-27}$ кг, тобто 1,0087 а.о.м. Нейтрон поза ядром не стабільний і самочинно перетворюється у протон електрон і антинейтрино:

$$n = p^+ + e^- + \bar{\nu}$$

Сума числа протонів (Z) і числа нейтронів (N) називається нуклонним числом (масовим числом).

Крім протонів і електронів до елементарних частинок відносять електрони, нейтрино, мезони, мюони, гіперони та інші (всього більш сотні назв). Висунуто припущення про існування істинно елементарних частинок кварків.

Ізотопними нуклідами (ізотопами) називають нукліди, що мають однакову кількість протонів, але різну масу (різну кількість нейтронів). Хімічні властивості елементів залежать від заряду ядра і не залежать від його маси.

Маса ядра менша за суму мас нуклонів, що утворюють ядро. Різниця становить 0,005–0,01% від маси ядра (дефект маси). **Дефект маси (Δm)** визначає енергію зв'язку в ядрі:

$$E_{\text{зв'язк}} = \Delta m \cdot c^2,$$

– де c – швидкість світла.

Здатність ядер або їх збуджених станів самочинно переходити в інші стани з меншою енергією, випускаючи при цьому частинки або кванти, називається **радіоактивним розпадом**. Явище випускання ядрами частинок або гама-квантів називається **радіоактивністю**.

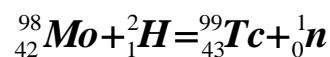
Сили яки утримують в ядрі нуклони називають ядерними силами. Властивості ядерних сил:

ядерні сили дуже великі і діють на дуже малих відстанях ($\sim 10^{-15}$ м);

ядерні сили діють тільки між нуклонами;

кожен нуклон взаємодіє тільки з кількома сусідніми нуклонами.

Існують декілька основних моделей ядра: крапельна, шарова, модель Фермі – газа. Радіоактивні нукліди існують у природі, а також можуть утворюватись штучно в ході ядерних реакцій, що відбуваються в ядерних реакторах або різного роду прискорювачах. Ядерні реакції – реакції між ядрами, або між ядром і елементарної частинкою. Під час ядерних реакцій виконується закон збереження заряду і закон збереження маси (частина маси може переходити в частинки, що не мають маси спокою).



Закони радіоактивного розпаду.

В одиницю часу число нуклонів даного виду, що розпадається пропорційно їх кількості.

Тобто процес розпаду описується кінетичним рівнянням **першого порядку**:

$$dN = -N \cdot \lambda dt,$$

де N – кількість ядер, λ – стала розпаду, яка має смисл – вірогідності розпаду в одиницю часу, t – час.

Разом зі сталою розпаду використовують обернену до неї величиною, яка має смисл **середнього часу життя нукліда (τ)**:

$$\tau = 1/\lambda.$$

Закон радіоактивного розпаду у диференційному виді:

$$\frac{dN}{dt} = N \cdot \lambda$$

Закон радіоактивного розпаду у інтегральному виді

$$N_t = N_0 \cdot e^{-\lambda \cdot t}$$

Швидкість радіаційного розпаду dN/dt називається **абсолютною радіоактивністю** (a):

$$a = \frac{dN}{dt} = \lambda \cdot N,$$

або в інтегральному виді:

$$a = a_0 \cdot e^{-\lambda \cdot t}.$$

У відповідності до визначення абсолютна радіоактивність визначається числом розпадів в одиницю часу. В системі СІ одиницею радіоактивності є бекерель (Бк). До введення системи СІ використовувалися інші одиниці радіоактивності кюрі (Ки) і резерфорд (Рд):

$$1 \text{ Ки} = 3,7 \cdot 10^{10} \text{ розпадів/с}, \quad 1 \text{ Рд} = 1 \cdot 10^6 \text{ розпадів/с}.$$

Вимірювальні прилади реєструють величину пропорційну абсолютній радіоактивності, яку називають активністю, що реєструють (I).

$$I = a \cdot \phi,$$

де ϕ – коефіцієнт реєстрації.

Активністю, що реєструють також слідує основному закону розпаду:

$$I = I_0 \cdot e^{-\lambda \cdot t}$$

Періодом напіврозпаду ($T_{1/2}$) називається проміжок часу за який розпадається половина кількості ядер даного ізотопу.

$$\frac{N_0}{2} = N_0 \cdot e^{-\lambda \cdot T_{1/2}}$$

$$\lambda \cdot T_{1/2} = \ln 2 = 0,693,$$

або

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda} = \frac{0,693}{\lambda}.$$

Сукупність нуклідів, які пов'язані між собою взаємними радіоактивними перетвореннями називаються **радіоактивними родинами**. На Землі існують три радіоактивних родини, родоначальниками яких є ізотопи ^{232}Th , ^{238}U и ^{235}U , що входять до складу Землі з часу її виникнення:

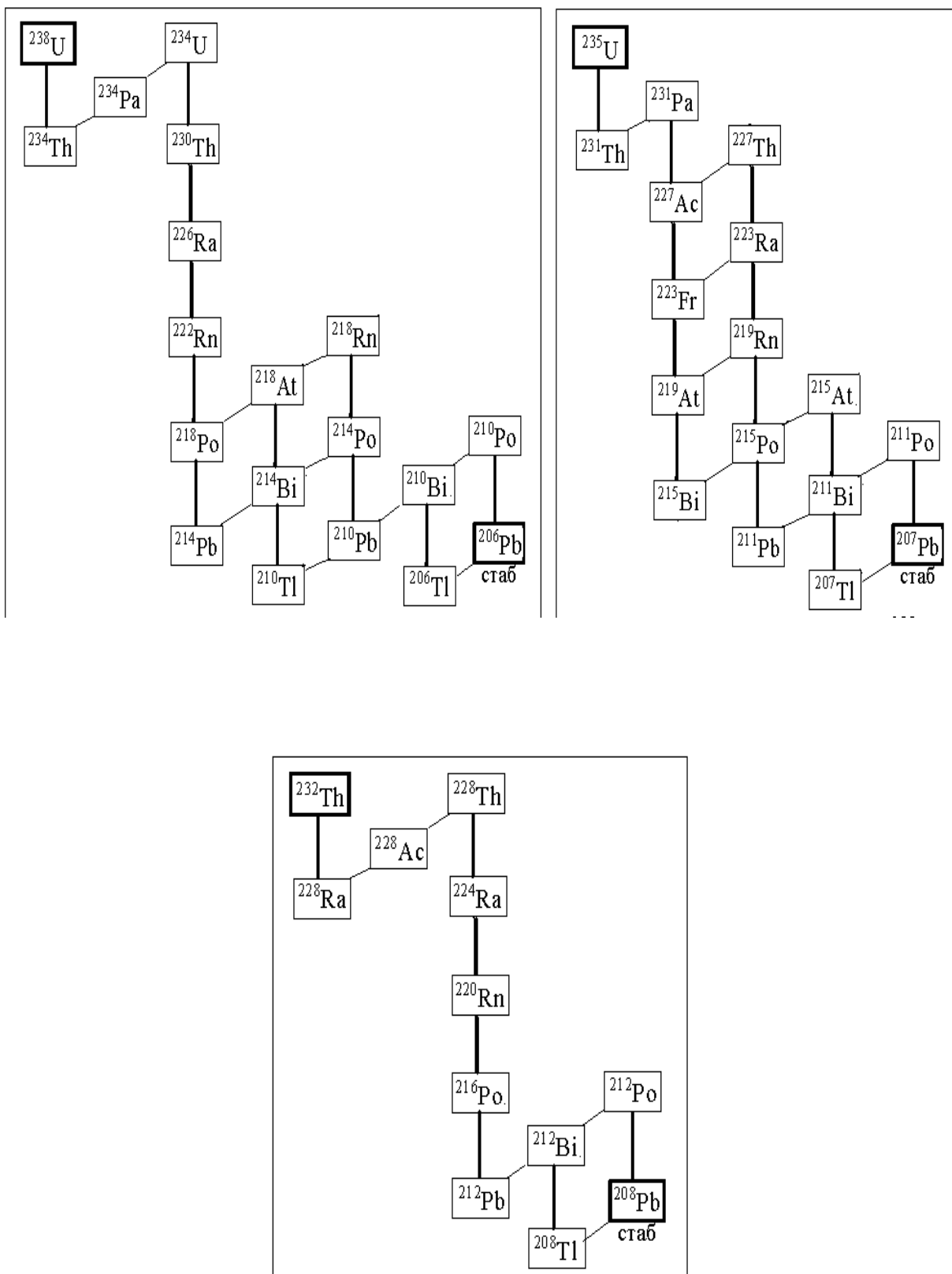
$$A = 4n - \text{родина } ^{232}\text{Th} \quad (T_{1/2} = 1,41 \cdot 10^{10} \text{ лет});$$

$$A = 4n+2 - \text{родина } ^{238}\text{U} \quad (T_{1/2} = 4,5 \cdot 10^9 \text{ лет});$$

$A = 4n+3$ – родина ^{235}U ($T_{1/2} = 7,13 \cdot 10^8$ лет).

Родина з $A = 4n+1$ (родина ^{237}Np) було одержано штучно. Ця родина повністю зникла за час існування Землі. Кінцевими елементами цих родин є стабільні ізотопи Пломбуму та Бісмуту.

Нижче наведені радіоактивні родини ^{232}Th , ^{238}U и ^{235}U

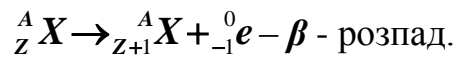
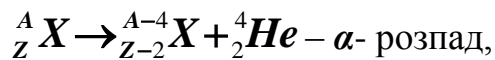


При будь яком акті розпаду $A \rightarrow B$, нуклід A називають **материнським** по відношенню до B , а B – **дочірнім** по відношенню до A . Якщо період напіврозпаду материнського ядра набагато більший ніж дочірнього, виконується співвідношення:

$$\lambda_1 \cdot N_1 = \lambda_2 \cdot N_2,$$

яке називають **радіоактивною рівновагою або віковою рівновагою**.

Перехід одного елемента в інший відбувається шляхом α і β розпаду:



Також для важких ядер ($A \geq 232$) можливий ще один вид розпаду - **спонтанний розпад**. У цьому процесі ядро ділиться на два осколки (дочірніх ядра) з близькими масами. Спонтанне ділення спостерігається у ізотопів актиноїдів і більш важких елементів. Під час ядерних реакцій може відбуватися **випускання протонів або нейтронів і γ – квантів**. Розрізняють три **види β -розпаду**: β^- -розпад, β^+ -розпад і K -захоплення.

Дозиметрія іонізуючих випромінювань

Основні дозиметричні величини: потік енергії іонізуючого випромінювання; інтенсивність іонізуючого випромінювання; доза, що поглинута; потужність дози, що поглинута; лінійна передача енергії; еквівалентна доза; експозиційна доза; коефіцієнт якості випромінювання, γ -стала.

Потік енергії іонізуючого випромінювання – (одиниця вимірювання Дж/с = Вт).

$$\Phi_E = dE/dt,$$

E – енергія іонізуючого випромінювання, t – час.

Інтенсивність іонізуючого випромінювання – (одиниця вимірювання Вт/м², або МеВ).

$$I = d\Phi_E/dS,$$

S – площа поперечного перетину об'єму речовини, що поглинає випромінювання.

Поглинена доза – (одиниця вимірювання – Грей; Гр = Дж/кг).

$$D_{\text{погл}} = dE/dM,$$

M – маса речовини, що поглинає випромінювання.

Потужність дози, що поглинута – (одиниця вимірювання Гр/с).

$$P = dD_{\text{погл}}/dt,$$

Лінійна передача енергії (ЛПЕ) – (одиниця вимірювання еВ/нм).

$$L = dE/dx,$$

x – довжина траєкторії, яку проходить в середовищі іонізуюче випромінювання (одиниця вимірювання **еВ/нм**).

Еквівалентна доза – (одиниця вимірювання (СІ) – зіверт (Зі), позасистемна одиниця бер, 1 бер = 0,01 Зв).

$$D_{\text{екв}} = k \cdot D_{\text{погл}}$$

k – безрозмірний **коефіцієнт якості випромінювання (радіаційний зважуючий фактор)**, який є критерієм біологічної ефективності при опромінюванні живих організмів. Чим більше k тим більш небезпечне опромінювання. Для β і γ випромінювання $k = 1$, для нейтронів ($0,1 \text{ MeV} < E < 10 \text{ MeV}$) і для протонів ($E < 20 \text{ keV}$) $k = 10$, для α -частинок та ядер віддачі $k = 20$.

Експозиційна доза – міра іонізації повітря при дії на нього фотонів – (одиниця вимірювання **бер**, $1 \text{ бер} = 0,01 \text{ Зв}$), позасистемна – рентген (P)).

$$D_{\text{експ}} = dQ/dM,$$

Q – заряд іонів одного знаку, які утворилися за рахунок іонізуючого випромінювання.

Гама-стала радіонукліда – потужність експозиційної дози у повітрі, яка створюється γ випромінюванням крапкового ізотопного радіонуклідного джерела активністю 1 Бк (1 Мки) на відстані 1 м без початкової фільтрації випромінювання.

Методи реєстрації випромінювання

Основні методи реєстрації іонізуючих випромінювань: іонізаційні, люмінесцентні, напівпровідникові, фотоемульсійні, хімічні і калориметричні.

Найбільше розповсюдження і практичне застосування одержав **іонізаційний** метод, який базується на вимірюванні електропровідності газів під дією іонізуючих випромінювань. В такому методі в якості детекторів випромінювання використовуються іонізаційні камери і газорозрядні лічильники (пропорційні лічильники, лічильники Гейгера – Мюллера, коронні та іскрові).

Напівпровідникові детектори також як і газорозрядні роблять з використанням принципу вимірювання зміни електропровідності під дією іонізуючого випромінювання. Напівпровідникові детектори мають високу чутливість і компактність.

Люмінесцентні (сцинтиляційні) методи базуються на перетворенні енергії іонізуючих випромінювань при взаємодії з твердими речовинами – сцинтиляторами у світлові спалахи. Останні за допомогою фотоелектронних помножувачів підсилюють після чого реєструють.

Фотоемульсійні методи базуються на здатності іонізуючих випромінювань викликати почорніння фотоемульсії. Ступінь почорніння матеріалу після проявлення залежить від виду випромінювання, його енергії та інтенсивності.

Хімічні методи використовують здатність іонізуючих випромінювань викликати протікання хімічних реакцій. Зміна концентрацій хімічних речовин у спеціально підібраних системах пропорційна енергії опромінювання. Хімічні методи використовують для визначення великих доз випромінювання, що поглинаються. За основу **калориметричних методів** реєстрації іонізуючих випромінювань покладена здатність енергії випромінювання переходити у теплову енергію середовища, що поглинає випромінювання.

Проникаюча здатність іонізуючих випромінювань

Для всіх типів іонізуючих випромінювань характерно передача їх енергії під час руху крізь речовини. Але різні види іонізуючих випромінювань мають різну проникаючу здатність. Найбільшу проникаючу здатність мають рентгенівське і гамма випромінювання. Дуже велику проникаючу здатність має також нейтронне

випромінювання. Рентгенівське і гамма випромінювання мають пробіг у повітрі сотні метрів. Бета-частинки мають пробіг в повітрі декілька метрів, а в біотканинах декілька міліметрів. Альфа-частинки швидко поглинаються в повітрі (пробіг декілька сантиметрів), а в біотканині майже повне поглинання відбувається на відстанях $\sim 0,1$ мм.

Добре затримують різні види іонізуючих випромінювань тверди та рідкі речовини з великими значеннями густини. Для нейтронного випромінювання існують речовини які мають аномально високу поглинаючу здатність.

Існують **два типи взаємодії ядерних випромінювань з речовиною: пружне і непружне**. Під час пружної взаємодії сума кінетичних енергій частинок (або фотонів), що взаємодіють не змінюється, а відбувається тільки перерозподіл енергій між частинками. При цьому частинки змінюють напрямок свого руху. В такому випадку говорять про **пружне розсіяння**.

Під час **непружної взаємодії** сума кінетичних енергій взаємодіючих частинок зменшується – частина енергії витрачається на збудження атомів і молекул, розрив хімічних зв'язків, іонізацію. В кінцевому рахунку енергія розсіюється у вигляді тепла і довгохвильового випромінювання. При дії іонізуючих випромінювань на конструкційні матеріали відбувається зміна їх механічних властивостей.

Для α – частинок характерне **іонізаційне гальмування**. Гальмівна здатність середовища по відношенню до α – частинок пропорційна густині середовища і протонному числу атомів поглинача. Шлях який проходить α – частинка до повної витрати енергії називається **довжиною пробігу**. Довжина пробігу α – частинок у повітрі змінюється в межах 2,5 – 8,5 см. α – частинки мають найбільшу іонізаційну здатність. Вони проявляють дуже сильну фізіологічну дію, особливо при внутрішньому опромінюванні.

β -частинки мають значно меншу ніж α -частинки іонізаційну дію.

γ – випромінювання має високу проникаючу дію. Для нього характерне поступове зменшення інтенсивності випромінювання. Послаблення γ – випромінювання відповідає експоненціальному закону:

$$I = I_0 \cdot e^{-\mu \cdot l},$$

де I – інтенсивність випромінювання після проходження крізь речовину,

I_0 – початкова інтенсивність випромінювання,

l – довжина шляху випромінювання в середовищі,

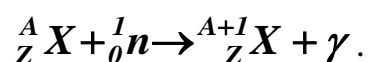
μ – лінійний коефіцієнт послаблення γ – випромінювання.

Проникаючу здатність γ – випромінювання також характеризують товщиною шару половинного послаблення – $l_{1/2}$:

$$l_{1/2} = 0,693 / \mu.$$

При взаємодії із атомами γ – випромінювання виникає **характеристичне рентгенівське випромінювання**.

Під час проходження нейтронів крізь речовину відбувається **уповільнення нейтронів**. Для уповільнених нейтронів характерним є його **захоплення ядром**:



В разі виникнення нестабільного ядра воно піддається радіаційному розпаду. Такі взаємодії нейтронів з ядром називаються **ядерними реакціями**.

Природний радіаційний фон

Природний радіаційний фон це – випромінювання, що створюються космічними джерелами і природними радіонуклідами, що містяться в землі, воді, повітрі, продуктах харчування та організмі людини. Інколи окремо розглядають **космічне випромінювання і природне випромінювання** радіонуклідами, що знаходяться в біосфері.

Первинне космічне випромінювання – це високоенергетичне випромінювання, що приходить до Землі з глибин космосу і від Сонця. Воно складається з потоку протонів (90%) і α -частинок (10%). Первинне космічне випромінювання майже повністю зникає на висоті 20 км. Під час взаємодії космічного випромінювання з атмосферою утворюються такі радіонукліди ${}^3_1\text{H}$, ${}^{14}_6\text{C}$, ${}^7_4\text{Be}$, ${}^{22}_{11}\text{Na}$ та інші.

Вторинне космічне випромінювання виникає в наслідок взаємодії первинного космічного випромінювання з атмосферою Землі, що призводить до утворення вторинних частинок і електромагнітного випромінювання.

Інтенсивність космічного випромінювання (первинного та вторинного) залежить від висоти над рівнем моря, географічної широти та активності сонця. На ріні моря потужність дози космічного випромінювання становить ~ 40 нЗв/годину. Зі зростанням висоти над рівнем моря потужність дози космічного випромінювання збільшується на 0,6 нЗв/годину на кожні 100 м. За рахунок космічного випромінювання кожна людина на Землі в середньому отримує дозу 350 мкЗв.

Природне випромінювання обумовлено наявністю в Земній корі, ґрунті, повітрі, воді та інших об'єктах зовнішнього середовища радіонуклідів, які випромінюють γ -кванти. Найбільший внесок в таке випромінювання вкладають ${}^{40}_{19}\text{K}$, ${}^{235}_{92}\text{U}$, ${}^{238}_{92}\text{U}$, ${}^{232}_{90}\text{Th}$ разом з продуктами їх розпаду. Основний вклад в дозу опромінення вносять нукліди, які знаходяться на глибині до 30 см. В опромінення людини дають внесок і радіонукліди, що знаходяться в будівельних матеріалах, з яких побудовано житло. Найбільший внесок в природне опромінення людини вносить радіоактивний газ радон (${}^{220}_{86}\text{Rn}$, ${}^{222}_{86}\text{Rn}$). Він є продуктом радіоактивного розпаду урану (U) и торію (Th), і виділяється із земної кори. Радон і продукти його розпаду дають близько $\frac{3}{4}$ річної індивідуальної ефективної дози опромінення, яку людина одержує від земних джерел радіації. Більшу частину цієї дози людина одержує від радіонуклідів, які потрапляють в організм людини із повітрям, яким вона дихає. Основну частину дози опромінення від радону людина одержує коли знаходиться в закритому приміщенні. Особливо це відноситься до кухонь із поганою вентиляцією (за рахунок спалювання природного газу) і ванних кімнат (за рахунок виділення його із води).

Зовнішнє опромінювання – це дія на людину іонізуючих випромінювань ззовні.

Внутрішнє опромінювання – викликається радіонуклідами, що потрапили в середину організму. Найбільший внесок до внутрішнього опромінення людини вносять ${}^3_1\text{H}$, ${}^{14}_6\text{C}$, ${}^{40}_{19}\text{K}$, ${}^{87}_{37}\text{Rb}$, ${}^{210}_{84}\text{Po}$, ${}^{220}_{86}\text{Rn}$, ${}^{222}_{86}\text{Rn}$.

Внутрішнє опромінення значно шкідливіше за зовнішнє. Це пояснюється рядом причин. Головна причина – це здатність деяких радіонуклідів вибірково накопичуватися в окремих органах і тканинах. Це призводить до локального переопромінювання окремих органів та тканин. Так до 30% радіоактивного йоду

акумулюється у щитовидній залозі, яка становить лише 0,02–0,05% маси всього тіла людини.

Майже виключно в скелеті накопичуються стронцій та ітрій, що призводить до опромінення дуже радіочутливого органу – кісткового мозку. До 60% церію і лантану концентруються в печінці. Рівномірно розподіляються в організмі тритій, карбон, ферум і полоній.

Другою важливою особливістю дії радіонуклідів, які потрапили в середину організму є дуже велика руйнівна дія α і β випромінювань при внутрішньому опромінюванні. Третьою особливістю дії інкорпорованих радіонуклідів є, як правило, великі строки опромінювання організму.

Потрапляння радіонуклідів в організм людини здійснюється наступними шляхами:

- **інгаляційним** – через органи дихання;
- **аліментарним** – через шлунково-кишковий тракт;
- **контактним** – через пошкоджену або непошкоджену шкіру.

Основним шляхом потрапляння радіонуклідів до організму людини є аліментарний.

Основні харчові ланцюги потрапляння радіонуклідів до організму людини:

- водоймище → зоопланктон → молюски → риби → людина;
- ґрунти → рослини → домашні та дикі тварини → людина;
- ґрунти → рослини → корови → молоко → людина;
- ґрунти → рослини (овочі, злаки) → людина;

Такі чином, основними джерелами радіонуклідів при їх потраплянні до організму людини є ґрунти і вода.

Час, протягом якого активність радіонуклідів в організмі зменшується в двічі за рахунок процесів біологічного виведення, називається періодом напіввиведення.

Опромінювання від штучних джерел радіації

В результаті діяльності людини у навколишньому середовищі з'явилися штучні радіонукліди, різноманітні технічні пристрої які є джерелами іонізуючих випромінювань. Також зросла кількість природних радіонуклідів, що потрапили в біосферу в результаті добування із надр Землі корисних копалин.

Основний внесок у дозу, що отримує людина від техногенних джерел радіації, вносять медичні процедури і методи лікування пов'язані із використанням опромінювання. В першу чергу це відноситься до рентгенологічних досліджень.

Атомна енергетика

Атомна енергетика отримала значного розвитку у промислово розвинених країнах. Розрізняють такі типи атомно-енергетичних об'єктів: **атомні електричні станції (АЕС)**, атомні станції теплопостачання (**АСТ**) і атомні теплоелектроцентралі (АТЕЦ). Найбільше поширення отримали АЕС, на яких відбувається вироблення електричної енергії із використанням ядерного палива. Процес перетворення атомної (ядерної) енергії у теплову з якої потім виробляється електрична енергія відбувається у ядерних реакторах. В енергетичних ядерних реакторах відбуваються процеси ділення – із елементів з великими кількостями нуклонів утворюються елементи із меншою кількістю нуклонів. Прикладом такої реакції є реакція ділення $^{235}_{92}\text{U}$ тепловими нейтронами:



Схожі процеси відбуваються під час вибуху атомної бомби, але ці процеси відбуваються за дуже короткий час).

Першою стадією ядерного циклу є видобування уранової сировини та її первинна переробка. При видобуванні урану в шахтах основну небезпеку представляє радіоактивний радон ^{222}Ra .

В якості ядерного палива на сучасних атомних АЕС використовується $^{235}_{92}\text{U}$. Цього ізотопу в природному урані всього 0,7204%. Це викликає необхідність **ізотопного збагачення** урану. На більшості сучасних типів реакторів використовується слабозбагачений уран (2–5% $^{235}_{92}\text{U}$). Для збагачення природного урану використовують фізичні методи, тому, що хімічні властивості ізотопів урану майже однакові. В більшості випадків для збагачення урану використовують **газодифузійний і центрифужний методи**. В обох методах використовують уран у вигляді гексафториду (UF_6).

Ядерне паливо застосовується в реакторах у вигляді металів, сплавів, оксидів, карбідів, нітридів або інших паливних композицій. В Україні на **реакторах типу ВВЕР** використовується паливо – UO_2 . Конструкційною основою ядерного палива в реакторі є **тепловиділяючий елемент – ТВЕЛ**, який складається з сердечника (палива) і оболонки (покриття). В кожному реакторі ВВЕР міститься близько 50000 твелів, які заповнені таблетками із діоксидом урану. Твели конструкційно об'єднуються у тепловиділяючу збірку.

При роботі ядерного реактора з його активної зони частина енергії виходить за межі реактора. Найбільшу небезпеку представляють два види випромінювання: нейтронне і гама – випромінювання. Для захисту персоналу АЕС реактори оточують спеціальним захистом. В якості матеріалів які використовують для захисту в більшості випадків використовують воду, сталь, чавун, бетони. Товщина захисного шару досягає декілька метрів.

Під час роботи АЕС не вдається повністю уникнути радіаційних викидів у навколишнє середовище. Одним з видів викидів яких важко повністю позбутися є газоаерозольні викиди. До газоподібних відносяться радіоактивні благородні гази $^{85-88}\text{Kr}$, $^{133-138}\text{Xe}$, $^{33-41}\text{Ar}$. Ці викиди проходять багатостадійне очищення, яке включає витримання газів в спеціальних ємностях для витримки – газгольдерах. Після глибокого очищення ці гази викидають у високу (100-150 м) газовідвідну трубу.

Тверді та рідкі радіоактивні відходи збирають, концентрують в малому об'ємі і з часом утилізують (ховають відходи у стабільних геологічних формаціях).

Значний вклад в радіаційне забруднення навколишнього середовища вносить переробка опроміненого палива. Під час такої переробки можливе попадання у навколишнє середовище таких радіонуклідів як: ^{13}C , ^{85}Kr , ^3He , ^{129}I .

Таким чином, повний ядерний цикл складається з таких складових.

1. Видобування уранової сировини та її первинна переробка.
2. Збагачення урану і виробництво ядерного палива.
3. Використання ядерного палива в реакторах.
4. Переробка твелів, що використані.
5. Переміщення радіоактивних матеріалів на підприємстві.
6. Зберігання і утилізація ядерних відходів.

У разі безаварійної роботи АЕС потрапляння радіоактивних відходів у навколишнє середовище мінімальне. АЕС, які нормально працюють менше забруднюють навколишнє середовище ніж ТЕС, що використовують вугілля.

Таблиця 1

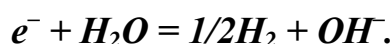
Внесок підприємств атомного паливного циклу у фонову дозу опромінення відносно малий. У 2000 році він становив 1 мкЗв/рік.

№	Джерела випромінювання	Доза, %
1	Природний радіаційний фон	100
2	Атомна енергетика	0,9
3	Випробування ядерної зброї	8,1
4	Медичні процедури	18,9
5	Повітряний транспорт	0,11
6	Побутові джерела радіації	0,11

Тема 3. Фізична, хімічна і біологічна дія іонізуючих випромінювань

Взаємодія іонізуючих випромінювань з речовиною

Під час дії іонізуючих випромінювань на речовини утворюються проміжні дуже активні продукти: *електрони* (термалізовані і сольватовані), *іони, іон-радикали, збуджені атоми та молекули, радикали*. Ці продукти, як правило є дуже реакційноздатні і тому час їх існування малий. В деяких розчинниках можуть утворюватися досить стабільні сольватовані електрони. Але в більшості розчинників сольватовані електрони реагують із молекулами розчинника. Наприклад під час реакції з водою вони утворюють водень:



Кінцевими продуктами радіолізу води є водень, кисень і пероксид водню. При радіолізі органічних речовин утворюється суміш багатьох речовин. Так при електролізі алканів основними стабільними продуктами радіолізу є водень (головний продукт), а також суміш насичених і ненасичених вуглеводнів. Опромінювання алкенів супроводжується процесами полімеризації. У випадку дії іонізуючих випромінювань на полімери можлива *деструкція полімерів та їх зшивання*.

Фізико-дозиметричні аспекти дії іонізуючих випромінювань на організм людини.

Біологічну дію іонізуючого опромінювання поділяють на декілька етапів:

- первинні радіаційно–фізичні і радіаційно–хімічні процеси які виникають в молекулах живих клітин.

- вторинні процеси – пошкодження окремих клітин і порушення функцій організму, як наслідок первинних процесів (радіоліз води).

Наслідки опромінювання людини поділяють на два типи ефектів – *порогові і безпорогові*. До першого типу відносять дію великих доз опромінення. Вони мають

невипадкові наслідки (нестохастичні ефекти). До них відносять гостри променеві ураження (гостре променеве захворювання, променеві опіки, випадіння волос, променева катаракта).

У випадку дії доз радіації нижче порогових можуть спостерігатися стохастичні (випадкові) ефекти. Такі дози збільшують вірогідність виникнення ракових захворювань і генетичних мутацій. Таки ефекти можуть спостерігатися через великий проміжок часу після опромінення. Більшістю дослідників вважає, що для таких ефектів не існує порогової дози.

Вважається, що при разовій дозі опромінення всього організму людини в 1 Гр не виникає нестохастичних ефектів. Мінімальна абсолютна смертельна разова доза для людини становить 6 Гр (600 рад). Середня смертельна разова доза для людини (50 % виживання) становить 4,5 Гр).

Результат опромінення залежить не тільки від повної загальної дози, а також від часу за який вона отримана. Чим більше час за який отримана доза, тим менші негативні наслідки для людини. Це пояснюється можливістю організму людини до відновлення.

Різні органи людини мають різну радіочутливість. Найбільш вразливими для іонізуючих випромінювань є кістковий мозок, статеві органи. Найменш вразливими є шкіра, кісткова тканина. Також треба відмітити, що внутрішнє опромінення більш небезпечне для людини ніж зовнішнє.

Таблиця 2.

Стадії радіобіологічних процесів.

Тип процесу	Час проходження	Основні процеси
Радіаційно-фізичний	10^{-18} – 10^{-15} , с	Поглинання енергії іонізуючого випромінювання
Радіаційно-хімічний	10^{-15} – 10^{-8} , с	Іонізація, утворення вільних радикалів і кисню
Хімічний	10^{-14} – 10^{-4} , с	Утворення первинних пошкоджень ДНК (руйнування хімічних зв'язків в наслідок реакцій із вільними радикалами)
Клітинний	Хвилини – години	Перебудова мембранних систем. Загибель клітин або зміна їх властивостей за рахунок мутацій
Соматичний	Дні – роки	Порушення метаболізму в організмі
Генетичний	Десятиріччя	Формування мутацій у популяції

Тема 4. Захист від дії іонізуючого випромінювання.

Захист від дії іонізуючого випромінювання відбувається за такими основними напрямками: обмеження дози опромінення та забезпечення припустимого рівня концентрації радіонуклідів у повітрі. Перший напрямок в основному пов'язаний з роботою із закритими джерелами іонізуючого випромінювання, а другий при роботі із відкритими джерелами іонізуючого випромінювання.

Захист від зовнішнього опромінювання базується на трьох способах **фізичного захисту**. По–перше, роботи в зоні дії іонізуючих випромінювань організуються так,

щоб час роботи в такій зоні був мінімальним (**захист часом**). По–друге, роботи проводяться так, щоб відстань людини від джерел випромінювання була максимальною (**захист відстанню**). Для цього використовують пінцети, захвати, маніпулятори, механізми із дистанційним керуванням. Третій спосіб захисту – **екранування** джерел іонізуючого випромінювання. Вибір матеріалів для екранування джерел іонізуючого випромінювання залежить від виду випромінювання та його енергії. Для захисту від γ – випромінювання використовують бетон, чавун, свинець, воду. Для захисту від нейтронного випромінювання крім перерахованих матеріалів використовують парафін, поліетилен і сполуки бору.

Для захисту від β – випромінювання достатньо використати тонких (декілька міліметрів) пластин або плівок. Але β – випромінювання з високими енергіями при проходженні крізь тверді матеріали викликає виникнення гальмівного рентгенівського випромінювання, тому для захисту від високо енергетичного β – випромінювання потрібно проводити захист і від рентгенівського випромінювання.

Найменшу проникаючу здатність має α – випромінювання, воно легко поглинається навіть повітрям.

Під час роботи з відкритими джерелами випромінювання або при роботі на забрудненій радіоактивними речовинами території треба вживати заходи для захисту органів дихання, очей і шкіряного покриву від потрапляння радіоактивних речовин. Для цього використовують пластикові костюми, халати, комбінезони, освинцьовані фартухи, перчатки, респіратори, протигази, головні убори, спеціальне взуття.

В лабораторіях де проводяться роботи із відкритими джерелами радіоактивних речовин треба постійно проводити вологе прибирання з використанням спеціальних засобів дезактивації. В таких приміщеннях також потрібно проводити газоочищення.

Існує також **хімічний захист** від іонізуючих випромінювань. Він здійснюється за допомогою **радіопротекторів**. Радіопротектори – це речовини введення яких до організму людини перед опромінюванням знижують ступінь радіаційних уражень. Так прийняття препаратів йоду дає захист від накопичення радіоактивного йоду в щитовидній залозі.

Профілактичні заходи захисту від опромінення в забруднених районах: захист від радіоактивного пилу за допомогою респіраторів, захист тіла і голови шляхом використання одягу і головних уборів із щільних матеріалів, використання незабрудненої їжі та води, вологе прибирання у приміщеннях, боротьба із радіоактивним пилом.

Основним державним документом який встановлює систему радіаційно – гігієнічних регламентів для забезпечення припустимих рівнів опромінювання як для окремої людини, так і суспільства в цілому є «Норми радіаційної безпеки України» (НРБУ–97). Радіаційна безпека базується на наступних **принципах**:

принцип виправданості – будь яка практична діяльність, що супроводжується опроміненням людини, не повинна здійснюватися, якщо вона не принесе більше користі людям, що опромінюються або суспільству в цілому у порівнянні зі шкодою, який вона спричиняє;

принцип неперевищення – рівні опромінювання, від усіх, видів практичної діяльності, що підпадають під регулювання, не повинні перевищувати встановлені межі доз;

принцип оптимізації – рівні індивідуальних доз і кількість осіб, що опромінюються повинні бути настільки низькими, наскільки це може бути досягнуто з урахуванням економічних і соціальних факторів.

Згідно з Норм радіаційної безпеки України встановлені наступні **категорії осіб що опромінюються**:

категорія А (персонал) – особи, які постійно або тимчасово працюють з джерелами іонізуючого випромінювання;

категорія Б (персонал) – особи, які безпосередньо не зайняті роботою з джерелами іонізуючих випромінювань, але у зв'язку із розташуванням робочих місць можуть одержувати додаткові дози опромінювання;

категорія В – усе інше населення.

В НРБУ – 97 введено поняття **граничної дози (ГД)** для різних органів людини. Усі органи і тканини в порядку зменшення радіочутливості поділяються на три групи, для кожної з яких встановлені відповідні граничні дози:

1. Гонади, кістковий мозок;
2. Щитовидна залоза, молочна залоза, селезінка, підшлункова залоза, кришталик ока, Жирова тканина, печінка, нірки;
3. Шкіряний покрив, кісткова тканина, стопи, кістки рук.

Таблиця 3.

Граничні дози (мЗв/рік) для різних груп органів людини і категорій осіб

Граничні дози мЗв/рік	Групи органів		
	1	2	3
А	50	150	500
Б	5	15	50
В	5	15	50

Опромінювання в таких дозах за даними багаторічних спостережень не викликає ні гострих, ні хронічних захворювань.

Контрольні питання

1. З яких елементарних частинок складається ядро атома?
2. Які Вам відомі природні радіоактивні елементи?
3. Що таке – радіоактивні сімейства?
4. Що таке радіоактивний розпад?
5. Запишіть закони радіоактивного розпаду в диференційному та інтегральному вигляді.
6. Що таке період напіврозпаду і постійна розпаду?
7. Що називають віковою рівновагою?
8. Дати визначення активності нукліда.

9. Які існують види радіоактивного розпаду?
10. Які процеси називають ядерними реакціями?
11. Які особливості взаємодії α -частинок з речовинами?
12. Які особливості взаємодії β -частинок з речовинами?
13. Взаємодія γ -квантів з речовинами.
14. Які Вам відомі хімічні ефекти іонізуючих випромінювань?
15. Що таке радіоліз води ?
16. Які продукти утворюються при радіолізі органічних сполук?
17. Які процеси відбуваються під час дії випромінювань на тверді тіла?
18. Які процеси відбуваються під час дії випромінювання на полімери?
19. В чому закладається біологічна дія іонізуючих випромінювань?
20. Які Вам відомі джерела радіаційного випромінювання на живі організми?
21. Який тип опромінювання – зовнішнє або внутрішнє більш небезпечно для людини?
22. Які шляхи проникнення радіоактивних речовин в організм Вам відомі?
23. Що таке – радіочутливість органів?
24. Ядерна енергетика. Ланцюгова реакція поділу урану.
25. Що таке – ядерно-паливний цикл?
26. Як впливає ядерна енергія на навколишнє середовище?
27. Які методи переробки опроміненого ядерного палива Вам відомі?
28. Що таке ядерні відходи?
29. Які методи реєстрації випромінювання існують?
30. Що таке радіаційна безпека?
31. Основні поняття й терміни радіаційної безпеки.
32. Дати визначення таких понять: поглинена доза випромінювання, еквівалентна доза випромінювання, ефективна доза випромінювання, гранично допустима доза випромінювання.
33. Джерела радіоактивності в навколишньому середовищі: природні, техногенні, антропогенні.
34. Що таке природний радіаційний фон?
35. Що таке технологічний радіаційний фон?

Життєдіяльність людини викликає значні зміни в довкіллі. Розвиток промислового виробництва, зростання чисельності людей та збільшення їхніх потреб призводить до зростання кількості хімічних речовин у побуті та промислового обігу.. За останні два десятиліття років синтезовано більше 4 млн нових хімічних сполук. Щорік виробляється близько 30 тис. видів нових хімічних сполук - небезпечних для довкілля. Тому актуальність питання роботи із хімічними небезпечними речовинами щороку зростає.

Основні поняття токсикології. Токсикометрія.

Основні поняття і параметри токсикології

Токсичність - здатність хімічної речовини впливати на організм, яка проявляється тільки при їхній взаємодії. Токсичність поняття кількісне, при цьому

вимірюванню підлягають **біологічний ефект**, що проявляється в результаті хімічної агресії, і **доза** (концентрація), у якій хімічний агент викликає наслідки різної виразності.

Отрута хімічна речовина, яка при взаємодії із організмом у певних умовах середовища й у певній кількості здатна завдати шкоди (аж до загибелі). Синоніми: ксенобіотик, токсикант, біотоксикант.

Токсикометрія – система принципів і методів визначення токсичності речовин.

Токсична дія - дія речовини, що призводить до порушення функцій біологічних систем.

Токсична доза (токсодоза) – така кількість речовини, наслідком якої є певний токсичний ефект.

Доза виражається в одиницях маси або об'єму шкідливої речовини на одиницю маси тварини (мг/кг).

Концентрація токсичної речовини: виражається звичайно в наступних одиницях: мг/м³, мг/л, мг/кг, %, у частинах на тисячу (‰, проміле), у частинах на мільйон (пастпроміле, ppm).

Гранично допустима концентрація (ГДК) – концентрація речовини, при дії якої на організм людини періодично або протягом всього життя не виникає соматичних або психічних захворювань або змін стану здоров'я, що виходять за межі фізіологічних коливань що до пристосування до дії такої речовини. Такі зміни не можна визначити сучасними методами дослідження протягом життя людини а також життя його нащадків.

Для однієї речовини залежно від шляхів проникнення в організм, виділяють наступні види нормативів:

ГДК_{рз} — гранично допустима концентрація токсиканта у повітрі робочої зони, мг/м³;

ГДК_{сд} — середньодобова гранично допустима концентрація токсиканта в повітрі населених місць, мг/м³;

ГДК_{мр} — максимальна разова гранично допустима концентрація токсиканта у повітрі населених місць, мг/м³;

ОБРВ — орієнтовний безпечний рівень максимального разового впливу хімічної речовини у повітрі населених місць, мг/м³;

ГДК_{водн} — гранично допустима концентрація забруднювачів у водоймах різних типів: господарсько-питних (ГДК_{гп}) культурно-побутових (ГДК_{кп}), рибогосподарських (ГДК_{рг}), мг/дм³;

ГДК_г — гранично допустима концентрація забруднювачів у ґрунті, мг/кг маси ґрунту.

Мінімальна смертельна доза (концентрація) речовини ЛД_{min}(ЛК_{min}) — найменша кількість (концентрація) речовини, здатна викликати загибель окремих організмів.

Середня смертельна доза (концентрація) при введенні у шлунок ЛД_{50вн} і ЛК_{50вн} — доза речовини, мг/кг, що викликає загибель 50 % організмів при однократному уведенні в шлунок через рот.

Середня смертельна доза (концентрація) при нанесенні на шкіру ЛД50дерм і ЛК50дерм — доза речовини, мг/кг що викликає загибель, 50 і 100 % організмів відповідно при однократнім нанесенні на шкіру.

Середня смертельна доза (концентрація) при вдиханні пилу або газу ЛД50 і ЛК50 — концентрація речовини в повітрі, мг/м³, що викликає загибель 50 % організмів відповідно при чотиригодинному інгаляційному впливі.

Уразі імовірного надходження ксенобіотику в організм інгаляційним шляхом у якості гігієнічного нормативу використовують **коефіцієнт можливого інгаляційного отруєння** (КМІО) — відношення концентрації насиченої пари шкідливої речовини у повітрі при 20 °С (C_{нас}) до значення ЛК50 для мишей:

$$\text{КМІО} = \frac{C_{\text{нас}}}{\text{ЛК}_{50}}$$

КМІО може набувати великих значень (більш 300). При КМІО > 300 шкідливі речовини відносять до надзвичайно небезпечних.

Поріг гострої токсичної дії (lim_{ac}) — мінімальна концентрація (доза) речовини, що викликає при однократному двох-чотиригодинному інгаляційному або однократному внутрішньошлунковому впливі зміну обумовлених показників життєдіяльності організму, що виходять за межі фізіологічних відхилень.

Поріг хронічної токсичної дії (lim_{ch}) - мінімальна концентрація (доза) речовини, що викликає при безперервному фіксованому по тривалості впливі (чотири-шість місяців) зміну обумовлених показників життєдіяльності організму, що виходять за межі фізіологічних відхилень.

Поріг специфічної (вибіркової) дії (lim_{sp}) - мінімальна концентрація (доза) речовини, що викликає зміни біологічних функцій окремих органів і систем організму, що виходять за межі пристосувальних фізіологічних реакцій.

Пороговість дії шкідливих факторів пов'язана з особливостями живого об'єкта: обміном речовиною й енергією із навколишнім середовищем, наявністю систем гомеостазу.

Гомеостаз — це відносна динамічна сталість складу й властивостей внутрішнього середовища, стійкість основних фізіологічних функцій організму.

Більш повно характеризувати ступінь отруєння організмів дозволяють наступні критерії:

Зона гострої дії - відношення середньосмертальної концентрації (дози) до граничної концентрації (дози) при однократному впливі (lim_{ac}).

$$\text{ЗГД} = \frac{\text{ЛК}_{50}(\text{ЛД}_{50})}{\text{lim}_{\text{ac}}}$$

Зона гострої дії відповідає зміні біологічних показників, що виходять за рамки пристосувальних фізіологічних реакцій, на рівні цілісного організму. Вона є інтегральним показником компенсаторних властивостей організму, його здатності до знешкодження й виведення отрути з організму й компенсації ушкоджених функцій.

Зона хронічної дії - відношення мінімальної (граничної) концентрації, що викликає зміну біологічних показників на рівні цілісного організму, що виходять за

межі пристосувальних фізіологічних реакцій, до мінімальної (граничної) концентрації, що викликає шкідливу дію у хронічному експерименті по чотири години п'ять разів у тиждень протягом не менш чотирьох місяців:

$$\text{ЗХД} = \frac{\text{lim}_{\text{as}}}{\text{lim}_{\text{ch}}}$$

Зона хронічної дії показує, наскільки великий розрив між концентраціями, що викликають початкові явища інтоксикації при однократному й тривалому надходженні в організм шкідливих речовин. Чим ширше ЗХД, тим небезпечніше речовина, тому що концентрації, що викликають хронічну дію, значно менше концентрацій, що викликають гострі отруєння.

Зона специфічної дії — це відношення порога гострої дії за інтегральними показниками $\text{lim}_{\text{ac}}(\text{integ})$ до відповідного порога специфічної дії lim_{sp} : служить для виявлення небезпеки речовин по показниках специфічності викликаного ефекту: алергенного, тератогенного, подразнюючого й т.ін.

$$\text{ЗСД} = \frac{\text{lim}_{\text{as}}(\text{integ})}{\text{lim}_{\text{sp}}}$$

Кумуляція - накопичення шкідливої речовини в організмі. **Коефіцієнт кумуляції K_k** - відношення сумарної дози речовини, що викликає певний ефект при багаторазовому введенні ОР, до дози, що викликає той же ефект при однократному впливі:

$$K_k = \frac{\sum \text{ЛД}_{50}}{\text{ЛД}_{50}}$$

Чим більше коефіцієнт кумуляції наближається до одиниці, тим більш явно виражається кумулятивна дія речовини. При $K_k > 5$ кумуляція практично не проявляється.

Нормування і класифікація отруйних речовин

Екологічне нормування передбачає урахування «допустимого навантаження» на екосистему

Допустимим вважається навантаження, під впливом якого відхилення не більші за природні та не викликають погіршення якості навколишнього середовища. Для визначення екологічного стану проводять біологічний моніторинг в основі якого чутливість рослин та тварин на домішки у навколишньому середовищі.

Санітарно-гігієнічне нормування

В основі санітарно-гігієнічного нормування покладено величину ГДК для усіх видів середовища: повітря, вода, ґрунт.

Технічне нормування. До технічних нормативів належать норми викидів шкідливих речовин для виробництв. За умов дотримання цих нормативів

виробництвами регіону, вміст шкідливих речовин у довкіллі повинен задовольняти вимоги санітарно-гігієнічного нормування

Хімічна класифікація (за походженням) :

- вуглеводні насичені й ненасичені;
- галогенпохідні вуглеводнів;
- фосфорорганічні й хлорорганічні сполуки (ФОС і ХОС);
- ароматичні вуглеводні і їх похідні;
- спирти, прості й складні ефіри, альдегіди й кетони;
- органічні кислоти і їх похідні;
- неорганічні кислоти і їх похідні;
- органічні сульфурвмісні сполуки;
- органічні нітрогенвмісні сполуки;
- арсенвмісні сполуки;
- металоорганічні сполуки;
- важкі метали і їх сполуки;
- органічні розчинники і т.ін.

Практична класифікація (за метою застосування) має значення для профілактики отруєнь.

1. *Промислові отруйні речовини*, використовувані на виробництві; розчинники (дихлоретан, бензол, толуол, ксилоли і т.ін.), паливо (метан, пропан, бутан, бензини, соляркові мастила і т.ін.), барвники, хімічні реагенти (метанол, сірковуглець, сполуки ртуті, арсену і т.ін.) і ін.

2. *Отрутохімікати (пестициди)*. Залежно від призначення підрозділяють на:

- інсектициди знищення комах;
- акарициди знищення кліщів;
- зооциди знищення теплокровних тварин;
- фунгіциди знищення грибків;
- бактерициди знищення бактерій;
- гербіциди знищення рослини;
- дефоліант для видалення листів;
- десиканти для висушування рослин;
- репеленти відлякування комах і т.ін.

3. *Лікарські засоби*; мають свою фармацевтичну класифікацію.

4. *Побутові хімікати*: харчові добавки (оцтова кислота й ін.); засоби санітарії, особистої гігієни й косметики; засоби догляду за одягом, меблями, автомобілем і т.д.

5. *Біологічні рослинні й тваринні отрути*, які містяться в різних рослинах і грибах (аконіт, цикута, мухомор і ін.), тварин (змії, бджоли, скорпіони й ін.).

6. *Бойові отруйні речовини* (БОР), (зарин, зоман, іприт...).

Гігієнічна класифікація заснована на кількісному оцінюванні токсичності речовини. За ступенем впливу на організм речовини поділяють на чотири класи:

I - надзвичайно небезпечні речовини;

II - високонебезпечні речовини;

III - помірнонебезпечні;

IV - малонебезпечні.

Показник	Норма для класу			
	I	II	III	IV
ГДК у повітрі р.з. мг/м ³	<0,10,	0,1–1	1,1–10	>10
ЛД ₅₀ вн	<15	15–150	151–500	>500
ЛД ₅₀ дерм	<100	100–500	501–2500	>2500
ЛД ₅₀	<0,5	0,5–5	5–50	>50
КМІО	>300	300-30	29-3	<3

Токсикологічна класифікація, за характером токсичного впливу на організм. Дозволяє поставити первинний клінічний діагноз, розробити принципи профілактики і лікування токсичного ураження, та визначити напрям його розвитку.

Загальний характер токсичного впливу	Характерні представники ОР
Нервово-паралітичний (бронхоспазм, задуха, судоми, параліч)	Фосфорорганічні і інші антихолінестеразні речовини (хлорофос, карбофос і ін.)
Шкірно-резорбтивний (місцеві запалювальні процеси і некротичні зміни) у поєднанні із загально-токсичною резорбтивною дією.	Дихлоретан, гексахлоран, кислоти і луги, арсен, ртуть та її сполуки (сулема HgCl).
Подразнюючий (подразнення зовнішніх слизових оболонок)	Пара концентрованих кислот, луги, галогени та їх сполуки, сполуки фосфору, оксиди азоту, БОР (Сi-Ес, адамсит та ін.)
Задушливий (токсичний набряк легенів)	Хлорпікрин, БОР (фосген, дифосген, та ін.)
Загальнотоксичний (гіпоксичні судоми, кома, набряк мозку, параліч)	Синильна кислота HCN та її похідні, чадний газ CO, алкоголь і його сурогати
Психотропний (порушення психічної активності — свідомості)	Наркотики (кокаїн, опій), алкалоїди (атропін и др.)

За вибірковістю дії на окремі органи чи системи.

Місце ураження	Характерні токсиканти
Серцево-судинна система	Рослинні отрути (аконіт, чемериця); тваринні отрути (тетродотоксин); солі барію, калію
Нервова система	Наркотичні анальгетики, транквілізатори, снодійні засоби; сполуки арсену, марганцю, чадний газ; сірковуглець, тетраетилсвинець; алкоголь та його сурогати, вуглеводні

Печінка	Хлоровані вуглеводні (дихлоретан, метилхло-рид, хлороформ, чотирьоххлористий карбон і т.ін.); отруйні гриби; феноли, альдегіди.
Сечовивідна система	Сполуки важких металів і арсену; пестициди; органічні розчинники, щавлева кислота, етиленгліколь
Кровотворна система	Анілін і його похідні; нітроти; бензол і його хлорпохідні, толуол
Слизові оболонки шкірний покрив	Пара концентрованих кислот, луги сполуки важких металів і арсену

За характером дії на організм (наслідки отруєння): алергени, мутагени, канцерогени, тератогени і т. ін. Дана класифікація дає можливість вивчати віддалені наслідки дії токсиканту.

Залежність дії отруйної речовини від її дози (концентрації)

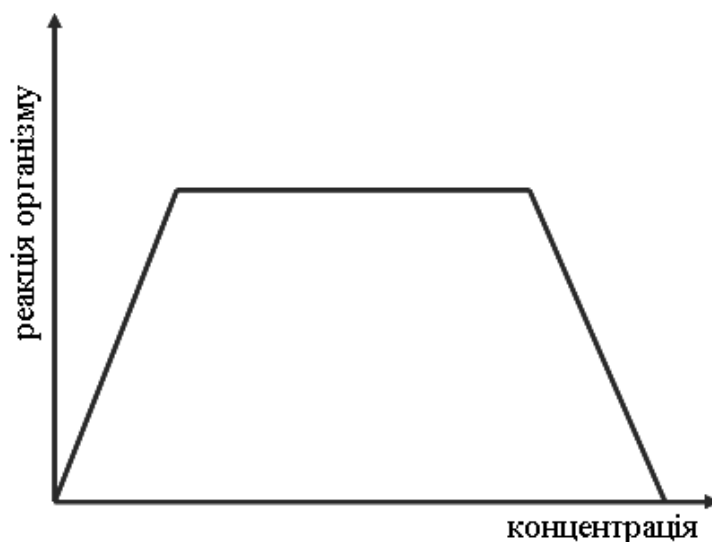


Рис. 1 Реагування організму на зміну концентрації речовини, яка є природним компонентом обмінних процесів

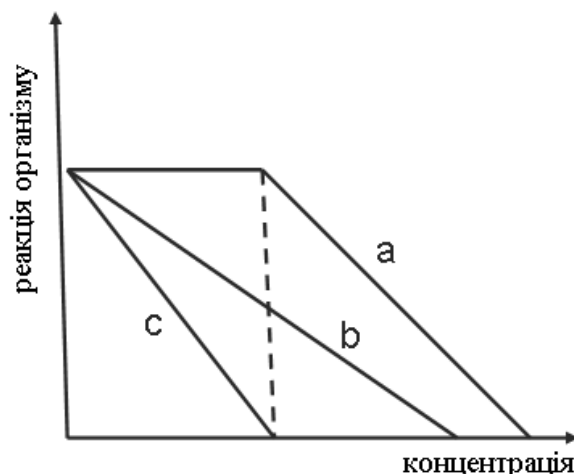


Рис. 2 Реагування організму на зміну концентрації ксенобіотиків.

а) обмежено токсична речовина; в,с) абсолютно токсична речовина.

Залежність інгаляційної токсичності речовини від фізико-хімічних властивостей

(для білих мишей при двогодинній експозиції).

Для летучих органічних сполук, ммоль/дм³:

$$\lg \text{ЛК}50 = 0,08 - 0,011M$$

$$\lg \text{ЛК}50 = 0,11 - 1,20\rho$$

$$\lg \text{ЛК}50 = -1,6 - 0,010 t_{\text{пл}}$$

$$\lg \text{ЛК}50 = -0,02 - 0,09 t_{\text{кип}}$$

$$\lg \text{ЛК}50 = 6,09 - 4,94 n_d$$

для нелетучих органічних сполук, фосфорорганічних сполук, ммоль/дм³:

$$\lg \text{ЛД}50 = 0,014M - 4,83;$$

для ароматичних амінів:

$$\lg \text{ЛД}50 = 0,01M - 1,25;$$

для газів і парів неорганічних сполук, мг/дм³:

$$\lg \text{ЛК}50 = \lg M - 0,017M - 0,9,$$

де M - молярна маса речовини, г/моль;

ρ - відносна густина, кг/дм³;

$t_{\text{пл}}$ - температура плавлення, °С;

$t_{\text{кип}}$ - температура кипіння, °С;

n_d - показник переломлення.

Розрахунок показників токсичності проводять по всіх наявних константах з наступним виведенням середнього показника.

Значення токсичності залежить від шляху проникнення речовини в організм. Це обумовлено різною біологічною активністю речовини, метаболічних перетворень, фізіологічних особливостей організму.

Запитання для самоконтролю.

1. Токсична концентрація (доза) способи вираження.
2. ГДК, та її види.
3. Дати визначення ЛД_{min} , та ЛД_{50} .
4. Коефіцієнт можливого інгаляційного отруєння (КМІО) як параметр небезпечності речовини.
5. Пороги токсичної дії, та їх види: гострої, хронічної, специфічної дії. Порівняти по величині порогів гострої і хронічної токсичної дії.
6. Зони токсичної дії та їх види: гострої, хронічної, специфічної дії.
7. Величина зони гострої дії, як показник компенсаторних властивостей організму
8. Величина зони хронічної дії як показник небезпечності речовини.
9. Кумуляція токсичних речовин, коефіцієнт кумуляції K_k , як показник небезпечності речовини.
10. Класифікація отруйних речовин: хімічна класифікація, практична класифікація (промислові отруйні речовин. отрутохімікати (пестициди), лікарські засоби, побутові хімікати, біологічні отрути).

11. Гігієнічна класифікація, класи токсичності.
12. Токсикологічна класифікація: за характером токсичного впливу на організм, за вибірковістю дії.
13. Крива доза-ефект для характеристики небезпеки речовини. Особливості кривої.

Токсикокінетика

Токсикокінетика – розділ токсикології, що вивчає закономірності, якісні і кількісні характеристики резорбції, розподілення, біотрансформації ксенобіотиків в організмі та їх елімінацію.

Основні етапи дії токсикантів на організм



Резорбція — процес проникнення речовини із зовнішнього середовища в кров'яне або лімфатичне русло організму.

Основними структурами, що беруть участь у резорбції токсикантів, є легені (інгаляційний вплив), шкіра (трансдермальний вплив), шлунково-кишковий тракт (ентеральний вплив, пероральна інтоксикація).

Площа всмоктування поверхні тіла людини, м²

Орган	Площа
Шкіра	1,2-2
Ротова порожнина	0,02
Шлунок	0,1-0,2
Тонкий кишечник	100
Товстий кишечник	0,5-1,0
Пряма кишка	0,04-0,07
Порожнина носа	0,01
Легені	70

Основні характеристики речовин, що впливають на її токсикокінетичні параметри:

- агрегатний стан
- коефіцієнт розподілення в системі масло/вода;
- розмір молекули;
- константа дисоціації;
- хімічні властивості.

Властивості організму, що впливають на токсикокінетику ксенобіотиків:

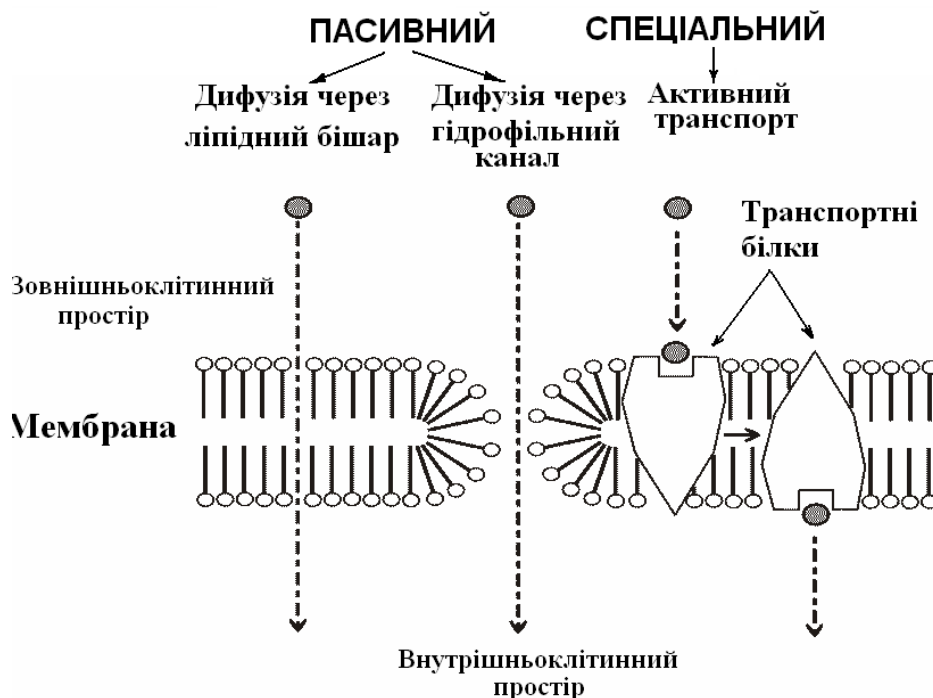
Властивості компартментів:

- співвідношення води и жиру в клітинах, тканинах і органах;
 - наявність молекул, що активно зв'язують токсикант.

Властивості біологічних бар'єрів:

- товщина;
- наявність і розміри пор;
- наявність механізмів активного або полегшеного транспорту хімічних речовин.

Транспорт токсичних речовин через клітинні мембрани



Шляхи надходження ксенобіотиків до організму

Надходження ОР через дихальні шляхи. Динаміка надходження речовини в організм через легені визначається його агрегатним станом (газ, пил, туман, дим).

Надходження ОР через дихальну систему - найбільш швидкий шлях проникнення ксенобіотиків в організм. Це пояснюється великою поверхнею легених альвеол (100—120 м²) і безперервним потоком крові по легених капілярах. Надходження в організм летучих сполук (газів і парів), наприклад фтористого й хлористого водню, ацетону, ацетальдегіду й інших, відбувається частково вже у верхніх дихальних шляхах і трахеї.

Значення коефіцієнта розчинності парів ксенобіотику в крові визначає кількість, що надходить у кров з повітря, а також швидкість, з якою встановлюється рівновага між вмістом ксенобіотику у повітрі й у крові. Речовини із високим коефіцієнтом розчинності у водному середовищі (спирт, ацетон) повільніше досягають рівноважної концентрації між кров'ю й повітрям, сполуки з низьким коефіцієнтом розчинності (вуглеводні) швидко досягають рівноважної концентрації між кров'ю й повітрям.

Надходження ОР через шлунково-кишковий тракт (ШКТ).

Деякі речовини можуть всмоктуватися безпосередньо в кров внаслідок дифузії вже з порожнини рота через слизову оболонку. При цьому виключається вплив шлунково-кишкових соків і уповільнюється процес метаболізму отрути у печінці, що іноді може підсилити токсичну дію сполуки, що потрапила в організм. 3

порожнини рота всмоктуються всі ліпідорозчинні сполуки, феноли, ціаніди й ін. При усмоктуванні зі шлунку кисле середовище може або сприяти резорбції, або зменшувати її. Отруйні речовини можуть сорбуватися харчовими масами, розбавлятися ними, у результаті чого взаємодія отрути зі слизовою шлунку буде утруднена. У цьому випадку процес резорбції уповільнюється й збільшується час токсикогенної фази. Переважне усмоктування ОР із ШКТ відбувається в тонкому кишечнику. Лужні метали резорбуються швидко й повністю в силу гарної розчинності їх сполук і транспорту через клітинні мембрани.

Надходження ОР через шкіру. Шкіра має три чітко виражені шари: епідерміс (верхній шар), дерму (власно шкіру) і підшкірну жирову клітковину.

Поверхня шкіри людини сягає 2 м².

Потенційну небезпеку інтоксикації при проникненні через шкіру являють гази й ліпідорозчинні речовини. Найнебезпечніші ароматичні нітро- і аміносполуки, фосфорорганічні сполуки (ФОС), деякі хлоровані вуглеводні й металоорганічні сполуки.

Ушкодження шкіри значною мірою сприяє проникненню токсичних речовин у кровоток. Швидкість проникнення отрут через неушкоджену шкіру прямо пропорційна розчинності у ліпідах, а подальший перехід у кров залежить від здатності речовини розчинятися у водному середовищі. Гази можуть дифундувати через інертну мембрану. У такий спосіб долають бар'єр, наприклад, HCN, CO₂, H₂S.

Проходженню через шкіру іонів важких металів сприяє утворення ними солей з жирними кислотами підшкірного жирового шару.

Метаболізм деяких ксенобіотиків, в епідермальному шарі може становити 2—6 % метаболічної активності печінки.

Розподіл ксенобіотиків в організмі

Розподіл - динамічний процес, залежить від трьох основних факторів:

просторового, часового й концентраційного.

Просторовий фактор визначається шляхами надходження й поширення отрути. Цей розподіл пов'язаний із кровопостачанням органів і тканин, залежить від об'єму кровотоку, віднесеного до одиниці маси тканини. Найбільша кількість отрути в одиницю часу надходить в легені, нирки, печінку, серце, мозок. При інгаляційних отруєннях основна частина отрути надходить у нирки, а при пероральних - у печінку. співвідношення питомого кровотоку печінка/нирки становить приблизно 1:2. Крім того, токсичний процес визначається ступенем чутливості до отрути *рецепторів токсичності*.

Часовий фактор – співвідношення швидкості надходження отрути в організм і швидкості її виведення з організму або нейтралізації. Цей фактор відображає зв'язок між часом дії отрути і його токсичним ефектом.

Концентраційний фактор – концентрація отрути в біологічних середовищах, зокрема в крові, є основним у клінічній токсикології. За зміною концентрації розрізняють **токсикогенну й соматогенну фази** отруєння, оцінюють ефективність дезінтоксикаційної терапії.

В токсикогенній фазі отруєння розрізняють два основні періоди: **період резорбції** (до моменту досягнення максимальної концентрації) і **період елімінації** (від досягнення максимальної концентрації до повного очищення від отрути).

Основні токсикокінетичні параметри

Рівноважна концентрація - це стан коли, кількість речовини, що всмоктується, дорівнює кількості, що виводиться. Звичайно рівноважна концентрація встановлюється через 3-5 періодів напіввиведення.

Період напіввиведення – час, протягом якого концентрація речовини зменшується на 50%.

Різні токсичні речовини і їх метаболіти транспортуються кров'ю в різних формах. Для багатьох речовин характерний зв'язок з білками плазми, переважно альбумінами. Більшість металів в організм утворюють сполуки з білками.

Об'єм розподілу - гіпотетичний об'єм рідини організму, у якому після внутрішньовенного введення, за умови миттєвого й рівномірного розподілу концентрація речовини буде дорівнювати його концентрації в плазмі крові.

$$V_d = \frac{D_{B/B}}{C_0}, \text{ л; або л/кг}$$

$D_{B/B}$ – внутрішня доза або кількість ксенобіотику в організмі у початковий момент часу.

C_0 – концентрація ксенобіотику в плазмі крові

Таким чином, чим більше уявний об'єм розподілу, тим більша частина токсичної речовини знаходиться у тканинах організму.

У людини масою 70 кг., об'єм рідини становить приблизно 42 л. Тоді, якщо: $V_d=3-4$ л, більшість речовини розподілено у крові;

$V_d<14$ л, більшість речовини розподілено у позаклітинній рідині;

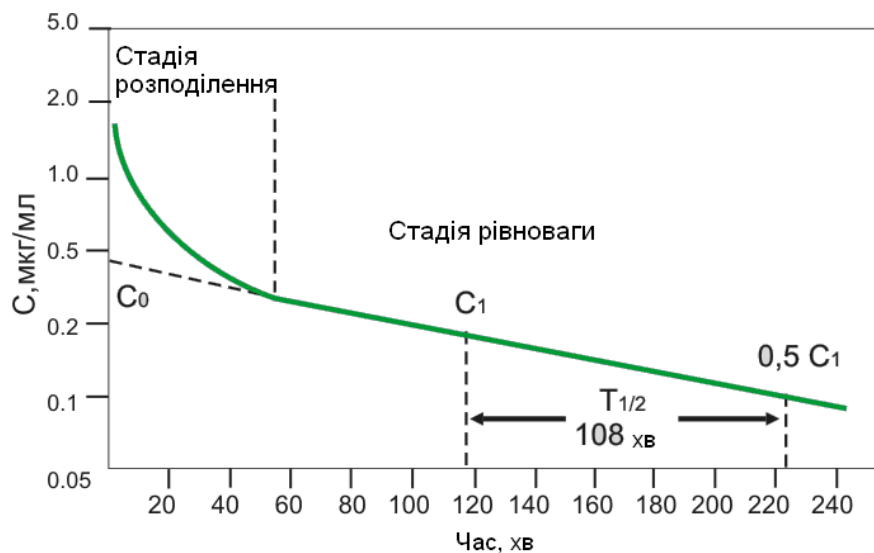
$V_d=14-48$ л, речовина приблизно рівномірно розподілено в організмі;

$V_d>48$ л, більшість речовини заходиться переважно у позаклітинному просторі.

Об'єм розподілу залежить від трьох основних фізико-хімічних властивостей даного речовини: водорозчинності, ліпідорозчинності й здатності до дисоціації.

Величина об'єму розподілу дозволяє зіставити швидкість виведення отрути з організму зі швидкістю зниження її концентрації в плазмі й визначити, чи надходять нові порції отрути в організм із ШКТ.

Різні лікарські й отруйні речовини здатні вибірково накопичуватися в окремих органах: адреналін переважно в серце, у щитовидній залозі, трихлоретилен у мозку, хлороформ у наднирниках, тіофос у слинних залозах, печінці. Багато важких металів, фіксуються на клітинній мембрані. Метали, що надходять в організм у вигляді розчинних сполук, накопичуються переважно в кістковій тканині.



Динаміка сироваткової концентрації лідокаїну (Harrison)

Елімінація виведення ксенобіотиків і їх метаболітів з організму

Елімінація - це сума всіх метаболічних процесів, у результаті яких токсична речовина зникає з організму. Елімінація відбувається двома шляхами - біотрансформація й екскреція. За участю у біотрансформації всі органи можна розподілити: печінка, нирки, ШКТ, легені, шкіра, мозок.

При виведенні ОР у навколишнє середовище організм використовує ті самі механізми, що й при резорбції: дифузія, активний транспорт, фільтрація.

Виділення з організму отрут і їх метаболітів протікає двох-трьох- фазно. Це пов'язане із формою циркуляції й депонування речовини в різних органах і тканинах. У першу чергу, виводяться з організму сполуки, що перебувають у незміненому стані або слабо пов'язані із біологічними компонентами, потім відбувається виділення отрут, що перебувають у більш зв'язаній формі, і в останню чергу виводяться отрути з «тканинних депо».

Через **легені** виділяються летучі ОР і летучі метаболіти нелетучих речовин. Метаболізм деяких органічних сполук відбувається з утворенням CO_2 , який виділяється через легені. Швидкість і кількість виведеної речовини залежить від фізико-хімічних властивостей (коефіцієнта розчинності, розміру часток, агрегатного стану). Чим менше розчинність ОР, тем швидше вона виводиться. Основний механізм виведення отрути через легені - дифузія ксенобіотику із крові, через альвеоли легенів.

Нирки — найважливіший орган виведення ОР з організму. При цьому працюють два механізми: пасивна фільтрація й активний транспорт. Маса нирок становить менш 0,3 % маси тіла, однак через них протікає більше 25 % об'єму хвилинної циркуляції крові. Завдяки гарному кровопостачанню речовини, що перебувають у крові, швидко виводяться із сечею.

Печінка до ксенобіотиків, що потрапили в кров, виступає як орган виведення, і як орган метаболізму. Печінка виділяє хімічні речовини у жовч.

Виділення ксенобіотиків і їх метаболітів через **шлунково-кишковий тракт** (ШКТ) відбувається у результаті:

- неповного усмоктування у ШКТ;
- виділення слизовою оболонкою ШКТ.

Через ШКТ переважно виводяться метали. Летучі неелектроліти (вуглеводні, спирти, ефіри й ін.) через ШКТ практично не виводяться.

Виведення ксенобіотиків і їх метаболітів може здійснюватися й з молоком матерів, що годують, секретом потових, сальних, слинних залоз. Як правило, в основі появи токсиканта в секреті залоз лежить механізм простої дифузії. Із грудним молоком, наприклад, виділяються деякі неелектроліти, інсектициди, метали, які потім можуть потрапити в організм дитини. Через шкіру, в основному з потім, виділяються багато органічних речовин (етилловий спирт, ацетон, фенол і ін.).

Детоксикація організму

Детоксикація - хімічні перетворення, токсичних речовин у нешкідливі продукти і їх виведення з організму.

Природня детоксикація відбувається переважно у печінці і частково в нирках. Реакції, детоксикації можна розділити на чотири основні типи: реакції окиснення, відновлення, гідролізу й синтезу.

Реакції окиснення відбуваються під дією кисню, переносником якого служить гемоглобін крові, а також за рахунок кисню, що виділяється при розпаді пероксидних сполук. Наприклад:

бензол \rightarrow фенол \rightarrow гідрохінон + пирокатехин муконова кислота.

фенілпропанол \rightarrow фенілпропанова кислота \rightarrow бензойна кислота.

Метильні групи вуглеводнів легко окиснюються у карбоксильні; первинні спирти й альдегіди є при цьому проміжними продуктами:

$R-CH_3 \rightarrow R-CH_2OH \rightarrow R-COH \rightarrow R-COOH$.

Із процесами окиснення часто пов'язаний так званий *летальний синтез*. Наприклад, формальдегід набагато токсичніший за метанол.

Реакції відновлення характерні для ароматичних нітросполук. Наприклад, пікринова кислота (2,4, 6-тринітрофенол) відновлюється у пікрамінову кислоту (2, 4-амінофенол).

Реакції гідролізу їх здійснюють гідролази (естерази)

У загальному виді естерази впливають на естери в такий спосіб:

$R-COO-R' + H_2O \rightarrow R-COOH + R'OH$.

Реакції синтезу, є однією з форм детоксикації, це утворення за участю ксенобіотиків або їх метаболітів більш складних, але нетоксичних речовин, що виводяться з організму. Такі сполуки, як фенол і бензойна кислота, виділяються з організму у вигляді сполук із глюкуроновою кислотою, утворюючи ефіри.

Сульфатна кислота зв'язує фенол з утворенням ефіру, який виводиться із сечею:

$C_6H_5OH + H_2SO_4 \rightarrow C_6H_5-O-SO_3H + H_2O$.

Фенол Фенілсульфат

Методи активної детоксикації організму:

- Методи посилення природніх процесів очищення організму: очищення ШКТ із застосуванням блювотних засобів; промивання шлунку; промивання кишечника; застосування проносних засобів; електростимуляція кишечника.
- Методи штучної детоксикації: *форсований діурез*, дозволяє вилучити отруту, що вже всмокталася із кровоносного русла. цей метод малоефективний, якщо токсичні речовини зв'язані із білками міцними зв'язками, а також якщо отрути належать до жиророзчинних речовин. *гіпервентиляція*, ефективна при отруєнні летучими ОР, спиртами, бензином, ацетоном, трихлоретиленом, оксидом карбону

(II), розчинниками фарб і ін; гемодіаліз — проводиться за допомогою апарата «штучна нирка», ефективний для виведення барбітуратів, етиленгликолю, чотирьоххлористого карбону, аніліну, розчинних солей ртуті, миш'яку, кадмію, свинцю на ранній стадії отруєння; метод розведення - розведення або заміщення біологічної рідини, що містить токсичні речовини, іншою подібною їй біологічною рідиною або штучним середовищем; обмінне переливання крові - заміщення вилученої крові постраждалого одногрупною кров'ю донора; сорбція - поглинання токсичних речовин поверхнею твердого тіла або рідиною. За допомогою сорбентів можливе виведення з організму токсичних речовин із середньою й великою молекулярною масою.

- методи антидотної (фармакологічної) детоксикації.

Антидот (протиотрута) - речовина, яка протидіє отруті.

Антидоти за механізмом дії поділяють на наступні групи:

- що запобігають надходженню отрути в кров;
- що діють на отрути на стадіях транспорту до біологічних мішеней;
- що проявляють фізіологічний антагонізм до отрути;
- що відновлюють (реактивують) біологічні мішені, уражені токсином;
- що стимулюють біогенне утворення реактиваторів;
- що забезпечують відновлення біогенних речовин, запаси яких виснажуються при хронічних інтоксикаціях;
- що сприятливі виведенню отрути з організму.

Антидотна терапія ефективна тільки на ранній токсикогенній фазі, тривалість якої залежить від токсикокінетичних особливостей даної отруйної речовини. Найбільша тривалість цієї фази й, отже, строків антидотної терапії при отруєннях сполуками важких металів (8—12 діб.), найменша — при дії на організм високотоксичних, здатних до швидкого метаболізму речовин, наприклад ціанідів, ФОС, хлорованих вуглеводнів і ін

Антидотна терапія відрізняється високою специфічністю й ефективна тільки при достовірному діагнозі. У іншому випадку може виявитися токсична дія, антидоту, що значно ускладнить лікування.

Запитання для самоконтролю.

1. Характеристика основних етапів дії токсичної речовини на організм: резорбція, розподілення, біотрансформація, екскреція.
2. Основні характеристики речовини, що впливають на її токсичність.
3. Властивості компартментів організму, що впливають на токсичність.
4. Властивості біологічних бар'єрів: товщина, площа, наявність пор, механізми транспорту, їх вплив на токсичність.
5. Характеристика основних шляхів надходження токсичних речовин до організму.
6. Основні фактори, що впливають на розподіл ксенобіотиків у організмі (просторовий, часовий концентраційний).
7. Характеристика основних фаз і періодів процесу отруєння (токсикогенна і соматогенна фаза) (період резорбції та елімінації)

8. Основні параметри процесу розподілу токсиканту: об'єм розподілу, час напіввиведення.
9. Біотрансформація токсичних речовин, та її особливості. Основні фази біотрансформації (утворення проміжних продуктів, утворення кон'югатів)
10. Основні реакції процесу детоксикації, реакції окиснення, відновлення, гідролізу, синтезу.
11. Методи активної детоксикації (посилення природних процесів очищення, метод, штучної детоксикації, антидотна терапія).

Токсикодинаміка

Механізм токсичної дії ксенобіотиків

Зміна фізико-хімічних властивостей компартментів організму.

Неполярні молекули ряду ксенобіотиків: насичених вуглеводнів, спиртів, етерів, галогенованих вуглеводнів, низькомолекулярних циклічних вуглеводнів - накопичуються в ліпідних шарах біологічних мембран. При цьому змінюється, проникність мембран для іонів і тим самим модифікуються їхні фізіологічні властивості. Кислоти, луги, змінюють рН середовища, це може привести до денатурації макромолекул. Особливість даного типу ефекту - відсутність специфічності дії токсиканта.

Хімічна реакція токсиканта із «рецептором».

«Рецептор» -любий структурний елемент біологічної системи, з яким вступає у хімічну взаємодію токсикант. Рецептор може бути «німий» (зв'язування арсену кератином волосся) і активний(зв'язування арсену S-N групами білків мітотичного веретена). Рецепторами для токсикантів можуть бути:

- структурні елементи міжклітинного простору;
- структурні елементи клітин організму;
- структурні елементи систем регуляції активності клітин.

Зв'язування токсиканта на рецепторі одного типу є вибіркоким лише у певному діапазоні його концентрацій. Збільшення концентрації токсиканту в біосистемі призводить до збільшення типів рецепторів, з якими він взаємодіє, та зміни його біологічної активності.

Токсичність зростає зі збільшенням числа «активних» рецепторів, які прореагували із токсикантом.

Токсикант або пошкоджує клітинну структуру (цитотоксична дія) або впливає на механізм регуляції функцій клітинних структур.

Якщо зв'язок токсикант – рецептор здатний до дисоціації достатньо елімінувати вільні молекули токсиканту для зсуву рівноваги у бік руйнування комплексу «токсикант-рецептор». У такий спосіб реагують летючі неполярні розчинники (гексан, толуол...).

Взаємодія токсикантів із білками.

Основні функції білків: транспортна, структурна, ферментативна. Токсичний ефект може виникнути при порушенні кожної з них.

Механізм дії токсикантів на ферменти:

- денатурація (зміна конформації) білкової частини ферменту;
- блокада активних центрів ферментів;
- конкуренція із коензимом (його зв'язування, виснаження запасів);
- взаємодія із алостеричним центром;
- взаємодія із субстратом;
- зв'язування активаторів ферментативної активності.

Найчастіше токсиканти взаємодіють із COOH-, NH-, OH-, SH- групами білків. Токсиканти, які взаємодіють із SH-групами, називаються тіолові отрути (миш'як, ртуть, люїзит(хлорвинилдихлорарсин)).

Взаємодія токсикантів із нуклеїновими кислотами

До речовин, що взаємодіють із нуклеїновими кислотами належать нітрити, етиленоксид (1,2-епоксиетан), гідразин ($\text{NH}_2\text{-NH}_2$), гідроксиламін (NH_2OH), нітрозаміни ($\text{R}_1\text{R}_2\text{NNO}$), поліциклічні вуглеводні, сполуки миш'яку. Наслідки ушкодження НК залежать від дози токсиканта і супроводжуються порушеннями процесів синтезу білка, клітинного поділу і передачі спадкової інформації.

Взаємодія токсикантів із ліпідами мембран.

До таких належать деякі спирти, насичені і галогеновані вуглеводні, бензол, толуол, детергенти (поверхнево-активні речовини: мила, сапоніни), окисники, луги, отрути із фосфоліпазною активністю (отрути змій и т. ін.).

Взаємодія токсикантів із реактивними структурами збуджуваних мембран

Реактивні структури збуджуваних мембран — це іонні канали і селективні рецептори для ендогенних біологічно активних речовин (нейромедіаторів, гормонів и т. ін.). Такі токсиканти можуть порушувати передачу нервового сигналу викликаючи або збудження, або гальмування. За таким типом діють: курарин, нікотин, анабазин, стрихнін, тетродотоксин, , псилоцибін, мускарин, мескалін, ЛСД.

Загальні механізми цитотоксичності

Порушення енергетичного обміну:

Процеси, що забезпечують підтримку певного рівня макроергійних сполук (АТФ, ГТФ) у клітинах організму, становлять основу енергетичного обміну.

Основні процеси, що забезпечують утворення макроергів в організмі:

доставка кисню до клітин;

біологічне окиснення субстратів - джерел енергії (ферменти циклу трикарбонових кислот, ферменти дихального ланцюга);

сполучення біологічного окиснення із окислювальним фосфорилуванням (утворення АТФ із АДФ і фосфату).

активація утворення вільних радикалів в клітині:

Метаболізм деяких ксенобіотиків призводить до утворення проміжних сполук у формі вільних радикалів. Основа токсичності вільних радикалів:

зв'язування із протеїнами

зв'язування із НК

окиснення SH-груп

виснаження коензимів

пероксидація ліпідів

пошкодження клітинних мембран:

Крім безпосередньої дії на подвійний ліпідний шар, важливими механізмами пошкодження мембран є: активація перекисного окиснення ліпідів. Активні форми кисню діючи на ненасичені жирні кислоти призводять до утворення пероксидних радикалів і руйнування мембран. Активація фосфоліпаз, зокрема призводить до звільнення арахідонової кислоти, яка активує розвиток запалювальних процесів у

тканинах, синтезу фактору агрегації тромбоцитів (ФАТ (LD50 для кролика - 0,005 мг/кг)) й ін.

порушення гомеостазу внутришньоклітинного кальцію

Підвищення концентрації кальцію в цитоплазмі клітини, лежить в основі механізму загибелі клітини при різних патологічних станах, у тому числі при гострих отруєннях. У нормі низька концентрація кальцію в цитоплазмі підтримується енергозалежними механізмами його активного видалення із клітини й компартменталізації в клітинних органелах.

порушення процесів синтезу білка і клітинного поділу.

Дія, хімічних речовин що ушкоджує ДНК називається генотоксичною. Результатом генотоксичної дії ксенобіотиків нерідко є мутагенез.

Мутації - це наслідовані зміни генетичної інформації, що зберігаються в ДНК клітини. Хімічні речовини, здатні викликати мутації, називаються мутагенами.

Біотрансформація ксенобіотиків в організмі людини

Біотрансформація являє собою біохімічний процес, у ході якого речовини набувають зміни під дією різних ферментів організму. Біологічний зміст біотрансформації — перетворення хімічної речовини у форму, зручну для виведення з організму.

Основні напрями біотрансформації ксенобіотиків: зменшення складності молекули, збільшення гідрофільності шляхом введення полярних замісників із подальшою кон'югацією.

Метаболізм ксенобіотиків проходить у дві фази:

I фаза	II фаза
ксенобіотик	кон'югат.
проміжний продукт	

У ході першої фази окисно-відновного або гідролітичного перетворення — молекула речовини збагачується полярними функціональними групами (гідроксильними, аміно-, нітрогрупами і т.д.), що збільшує її реакційну здатність і підвищує розчинність у воді. У другій фазі проходять процеси кон'югації проміжних продуктів метаболізму з ендогенними молекулами, з утворенням полярних сполук, які виводяться з організму.

Наслідком біотрансформації ксенобіотика може стати:

- ослаблення токсичності;
- посилення токсичності;
- зміна характеру токсичної дії;
- ініціація токсичного процесу.

Перетворення ксенобіотиків в організмі частіше призводить до підвищення токсичності в результаті біохімічних перетворень. Прикладом може служити поява в організмі фтороцтової кислоти при інтоксикації фторетанолом. Процес утворення токсичних продуктів метаболізму називається *токсифікацією*, а продукти біотрансформації, що мають високу токсичність — *токсичними метаболітами*. У багатьох випадках токсичні метаболіти є нестабільними продуктами, що зазнають подальших перетворень із ушкодженням біосистем на молекулярному рівні.

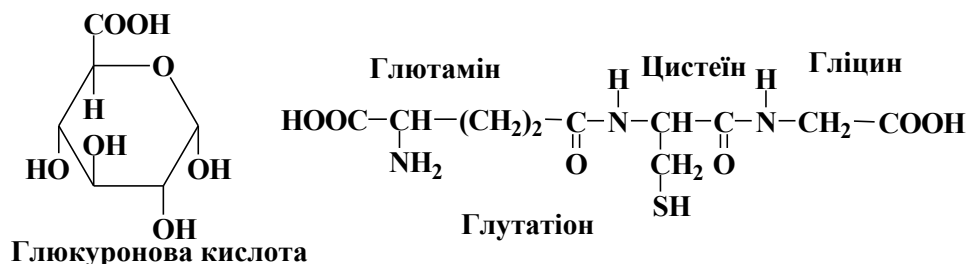
На першій стадії біотрансформації ксенобіотиків відбувається абсорбція речовини і його транспорт через ліпідні біомембрани й гідрофільні фрагменти клітин до активного центру, де здійснюється біотрансформація речовини або її взаємодія із рецептором. На цьому етапі важливі такі показники, як гідрофобність, розчинність, об'єм і площа поверхні молекули. При цьому сполука зазнає метаболічних перетворень, що протікають по типу окиснення, відновлення, гідролізу, у результаті чого з'являються функціональні групи, що підвищують полярність молекули й діють як активні центри для наступної фази процесу.

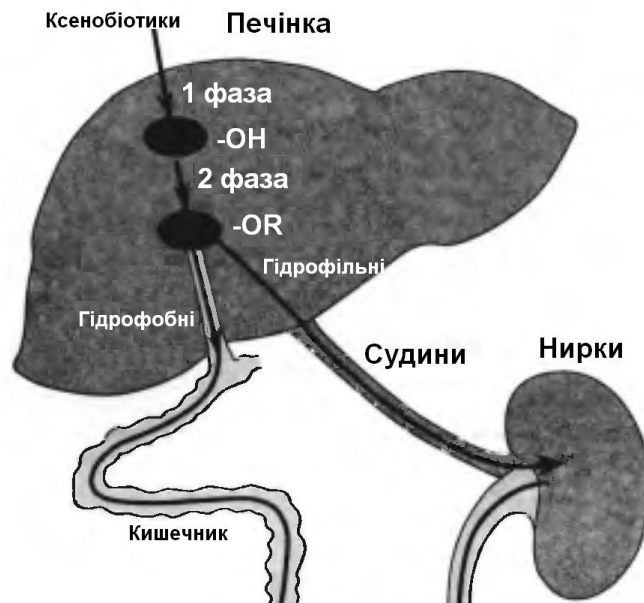
На другій стадії біотрансформації ксенобіотиків відбуваються реакції кон'югації. у результаті яких речовина і її метаболіти з'єднуються з *ендогенними* молекулами. Значення цих реакцій — утворення нетоксичних, розчинних у водному середовищі сполук, які набагато легше, чим вихідні речовини, можуть виводитися з організму.

У ряді випадків у ході біотрансформації ксенобіотиків утворюються речовини, здатні зовсім інакше діяти на організм, чому вихідні агенти. Так, наприклад, етиленгліколь, діючи цілою молекулою, викликає седативно-гіпнотичний ефект (сп'яніння, наркоз). У ході біотрансформації утворюється альдегід або щавлева кислота, здатні ушкоджувати нирки.

Біотрансформації системою мікросомального окиснення

Біотрансформації проходить у дві стадії. 1 – гідроксилювання, що сприяє збільшенню розчинності речовини. 2 – стадія кон'югація, у якості радикалу виступають глутатіон або глюкуроніл. Продукти кон'югації стають як правило розчинними у воді і виділяються нирками із сечею. Нерозчинні кон'югати через жовчний проток видаляються кишечником. В мембранах ендоплазматичного ретикулума локалізована система монооксигеназного (мікросомального) окиснення, яка відповідає за протікання першої фази знешкодження. Основний фермент цієї окисної системи - цитохром P450

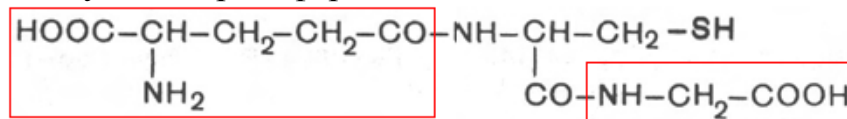




цитохром Р450 зв'язує ліпофільну речовину RH і молекулу кисню. Один атом кисню приймає 2 електрони і переходить у форму O_2^- донором електронів і протонів є $NADH+H^+$, який окиснюється цитохром Р450 редуктазою. O_2^- взаємодіє із протонами: $O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O$. Другий атом кисню входить до складу OH-групи речовини. Сумарне рівняння мікросомального окиснення $RH + O_2 + [NADPH + H^+] \rightarrow ROH + H_2O + NADP^+$.

В результаті гідроксилювання зростає розчинність гідрофобної сполуки. Мікросомальне окиснення за участю цитохрому Р450 іноді призводить до утворення сполук із більшою токсичністю ніж вихідна речовина. Ці токсичні речовини знешкоджуються за участю глутатіонтрансферази.

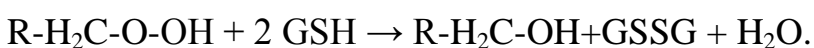
Біотрансформація глутатіонтрансферазою



глутатіон

Знешкодження ксенобіотиків за участю ГТ здійснюється трьома шляхами:

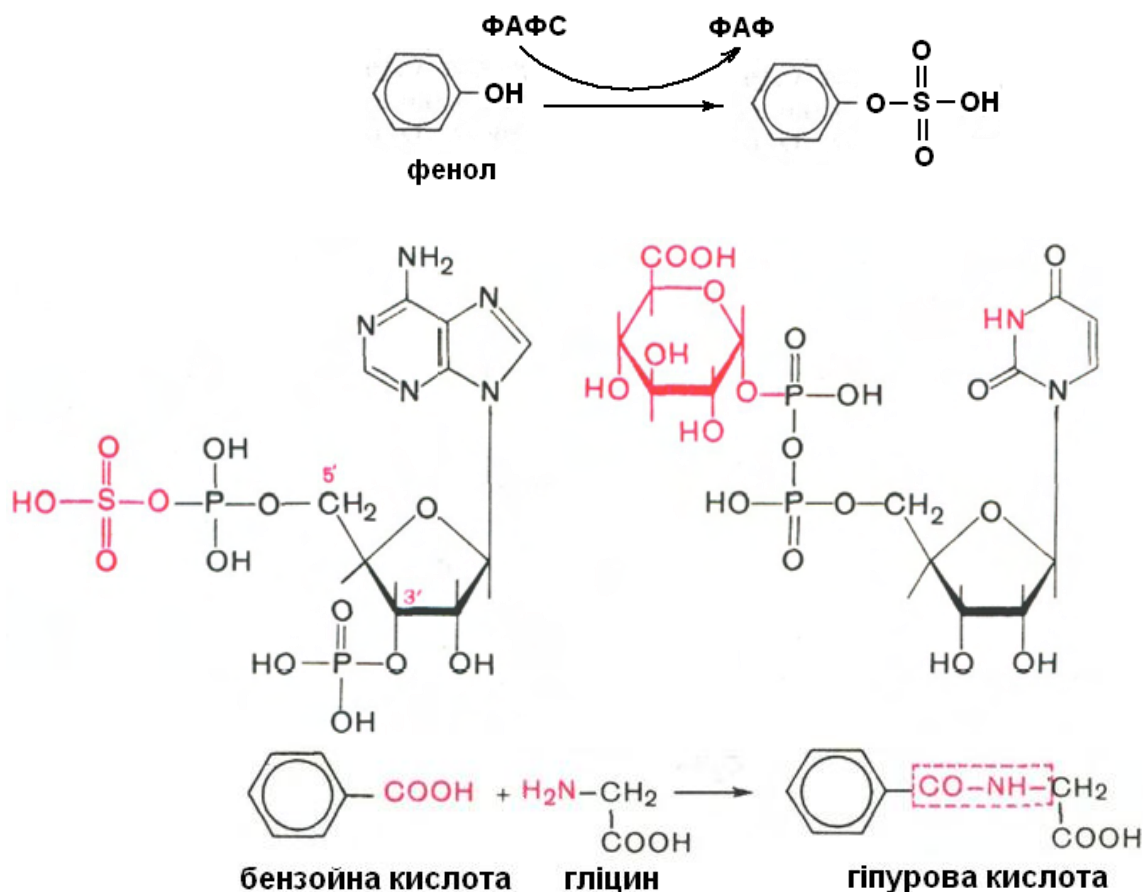
- 1) кон'югація субстрату із глутатіоном $R + GSH \rightarrow GSRH$.
- 2) нуклеофільне заміщення $RCI + GSH \rightarrow GSR + HCl$
- 3) відновлення органічних пероксидів до спиртів.



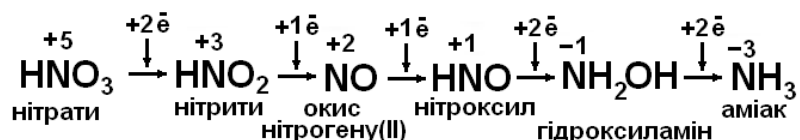
Біотрансформація через утворення етерів сульфатної та глюкуронової кислоти

Токсичні продукти, що всмоктуюся із шлунково-кишкового тракту потрапляють у кров ворітної вени печінки. Ферменти печінки – арилсульфотрансфераза та УДФ-глюкуронилтрансфераза, каталізують відповідно перенесення залишку сульфатної кислоти із її зв'язаної форми – 3'-фосфоаденозин-

5'-фосфосульфату (ФАФС) та залишку глюкуронової кислоти із її зв'язаної форми— уридил-дифосфоглюкуронової кислоти (УДФГК)



Мутагенна роль нітратів



Нітрати є сильними окисниками окиснюючи залізозмісні гемопротейни, цитохроми монооксигеназної системи. При цьому, знижується активність ферментів антиоксидантного захисту, активується перекисне окиснення ліпідів. В організмі азотиста кислота HNO₂ і аміни R₂NH утворюють нітрозаміни R₂N-N=O. Нітрозаміни здатні перетворювати залишок цитозину в ланцюгу ДНК на урацил перетворюючи пару гуанін–цитозин на пару уридин–цитозин. В ході реплікації мутованої ДНК навпроти уридину приєднається аденін, який в ході наступної реплікації утворить пару аденін–тимін. Така заміна цитозину на аденін в складі ДНК є джерелом порушення генетичної інформації та нормального функціонування клітини.

Отруйні речовини подразнюючої дії

Подразнюючою називається дія хімічних речовин на закінчення чутливих нервових волокон, в покривних тканинах, що супроводжується низкою місцевих і загальних рефлекторних реакцій і суб'єктивно сприймається як неприємне почуття поколювання, печіння, різі, болю і т.д.

Речовини, що мають високу вибірковість у дії на чутливі нервові закінчення, в покривних тканинах, називаються **подразнюючими**.

Подразнююча дія властива великій кількості хімічних сполук і, у тому числі, широко використовуваних у господарській діяльності. Серед них: галогени (хлор, бром), альдегіди (акролеїн), кетони (ацетон), пара оцтової кислоти та її ангідрид і ін.

Загальна характеристика отруйних речовин подразнюючої дії

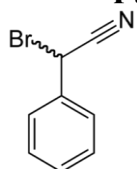
Для подразнюючих ОР середньоєфективна концентрація місцевої дії в тисячі разів менша середньосмертельної.

За здатністю надавати галогенізованій молекулі кетону властивості подразнюючого агента атоми галогенів розташовуються в послідовності: $F < Cl < Br < I$. Серед аліфатичних кетонів найбільш активні бромпропанон і бромбутанон (обидві речовини — рідини), серед галоген-похідних ароматичних кетонів — хлорацетофенон (CN).

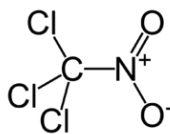
Загальна токсичність нітрилів знижується при введенні галогену. Подразнююча дія при цьому, навпаки, підсилюється. Серед речовин цієї групи найбільш відомі бромбензилціанід (CA) і ортохлорбензальмалонодинітрил (CS).

Активність миш'якорганічних токсикантів змінюється в ряді похідних $I < Br < Cl$. CN група найбільше підсилює біологічний ефект.

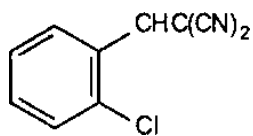
Структури деяких речовин, що мають виражену подразнюючу дію



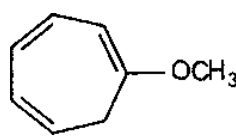
бромбензилціанід (CA)



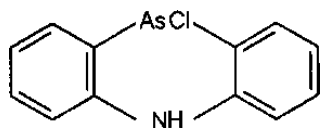
хлорпикрин (PS)



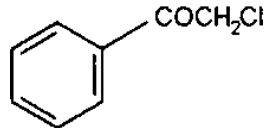
хлорбензиліден-малонодинітрил (CS)



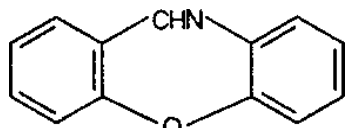
метоксициклогептатриєн (CH)



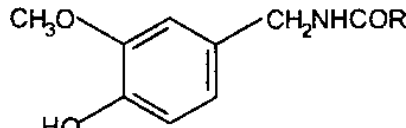
адамсит (DM)



хлорацетофенон (CN)



дибензоксазепін (CR)



капсаїцин

Найбільш чутливі до подразнення покривні тканини в яких щільність нервових закінчень найвища, де вони більш доступні дії хімічних речовин. Це, насамперед, кон'юктива ока, слизова оболонка дихальних шляхів. Покривні тканини в цих областях мають особливості будови, іннервації й тому неоднаково чутливі до різних речовин. Деякі сполуки викликають переважно подразнення органів зору й тому називаються сльозогінними ОР (**лакриматори**), інші - носоглотки й органів дихання (чхальні ОР — **стерніти**).

Галогеновані кетони й нітрили проявляють властивості лакриматорів, миш'якорганічні сполуки - стернітів, інші рівною мірою подразнюють очі й дихальні шляхи (і навіть шкіру).

Використання сумішей речовин із подразнюючою дією, наприклад, рецептура CNS (суміш хлорацетофенону, хлороформу й хлорпікрину) супроводжується розвитком й більш важких процесів, наприклад набряку легенів.

Промислові токсиканти, що мають виражену подразнюючу дію, можуть бути твердими, рідкими й газоподібними. Відмінність доз, що викликають явище нестерпного подразнення слизових оболонок і смертельну дію у таких сполук може бути не настільки великими, як в ОР, тому при аваріях і катастрофах в хімічних осередках утворених цими токсикантами, часто можуть спостерігатися й загрози для життя форми патології.

Фізико-хімічні властивості. Токсичність.

Більшість ОР подразнюючої дії є твердими речовинами, що не розчиняються у воді, не летучими за стандартних умов.

Властивості основних ОР подразнюючої дії

Властивості	Хлорацетофенон (CN)	Хлорбензиліден-малонодинітрил (CS)	Адамсит (DM)	Дибензоксазепін (CR)
Агрегатний стан	Твердий	Твердий	Твердий	Твердий
Розчинність у воді	1·10 ⁻¹ г/м ³	Відсутня	5·10 ⁻⁵ г/м ³	Погана
Запах	Ароматний	Перцевий	Відсутній	Відсутній
Вражаюча конц.	15 мг/м ³	5 мг/м ³	5 мг/м ³	0,8 мг/м ³
Нестерпна токсодоза	0,08 г·хв/м ³	0,02 г·хв/м ³	0,015 г·хв/м ³	0.001 г·хв/м ³
Смертельна токсодоза	85 г·хв/м ³	25 г·хв/м ³	30 г·хв/м ³	-
Переважає дія	Лакриматор	Лакриматор	Стерніт	Лакриматор
Дія на шкіру	+	++	-	++

Основні прояви ураження

Основні прояви ураження людини різними сльозогінними ОР (хлорацетофеноном, CS, CR) багато в чому однакові.

При впливі на людину аерозолію CS з розміром часток у середньому 1 мкм протягом 60 с у концентрації 0,01-0,04 г/м³ розвивається **транзиторна токсична реакція**.¹

Ураження супроводжується помірковано вираженою реакцією органів зору - відчуттям печіння в очах, іноді почуттям болі, **блефароспазмом**², в 5-10% випадків - світлобоязню.

По виходу із зараженої атмосфери явища подразнення зберігаються протягом 2-4 хв, а потім припиняються. При більш сильному ураженні додаються симптоми подразнення дихальних шляхів — відчуття печіння в роті, носоглотці, у грудях, **рінорея**³, **салівація**⁴, **диспное**⁵, кашель. У більш важких випадках спостерігається нудота, блювота. У більшості випадків ці явища стихають протягом 10 хв після виходу з осередка. Однак нерідко навіть короточасний вплив супроводжується сильними головними болями, загальним нездужанням, які можуть зберігатися протягом декількох годин.

CR у незначних кількостях викликає розвиток блефароспазму, рясної слинотечі, сильного больового синдрому. Потерпілі на 15-20 хв втрачають здатність до координованих дій. Об'єктивно визначаються ін'єкція судин кон'юктиви, набряк повік. Прояви інтоксикації можуть спостерігатися протягом 2-6 год. по виході з осередку ураження.

При дії на людину сльозогінних ОР у дуже високих концентраціях можливий розвиток вираженої реакції органа зору - від набряку кон'юктиви до набряку роговиці із залученням у запальний процес усіх її шарів - епітелію, строму, ендотелію, у найбільш важких випадках з наступною васкуляризацією і утворенням стійкого помутніння.

CS і CR діють на шкіру. У легких випадках ефект проявляється формуванням транзиторної еритеми в області лиця, шиї. **Підвищена вологість** і температура навколишнього повітря підсилюють проникність рогового шару шкіри для ОР, що підсилює ураження шкірних покривів. CS, діючи у токсодозі більше 14 г·мин/м³, може викликати стійку еритему⁶, бульозне ураження шкіри предплечій. При **повторних** контактах с ОР можливий розвиток алергійної екзематозної реакції.

CR викликає ураження шкіри в концентраціях, в 20 раз менших ніж CS. При контакті речовини зі шкірними покривами потерпілий відчуває пекучий біль, розвивається еритема. Незабаром по видаленню з осередка еритема зникає, але зберігається **підвищена чутливість** ураженого ділянки до дії несприятливих факторів. Контакт із холодною водою проковує різко виражений больовий синдром.

При тривалій експозиції лакриматорів у високій концентрації можливі летальні випадки. Причиною смерті, як правило, є токсичний набряк легенів.

¹ **Транзиторні токсичні реакції** — стан організму, що супроводжується тимчасовим порушенням функцій, який швидко минає, не загрожуючи стану здоров'я.

² **Блефароспазм** – скорочення кругового м'яза ока, що призводить до стійкого спастичного змикання повік.

³ **Рінорея** – виділення слизу з порожнини носа.

⁴ **Салівація** – слиновиділення.

⁵ **Диспное** – задуха, порушення частоти і глибини дихання, що супроводжується відчуттям нестачі повітря.

⁶ **Еритема** – почервоніння шкіри, що викликане розширенням капілярів.

При дії ОР, що подразнюють носоглотку, симптоми ураження наступають пізніше, чим у випадку ураження ОР сльозогінної дії. Тривалість прихованого періоду залежить від концентрації ОР і коливається в інтервалі від 4 до 30 хв. При дуже високому вмісті миш'якорганічних сполук у навколишньому повітрі можлива поява симптомів уже через 30 с. Після видалення потерпілого із зони ураження прояви інтоксикації продовжують наростати, досягають максимальної величини через 30-60 хв, а в наступні 2-3 год поступово стихають.

Сильне подразнення дихальних шляхів може привести до вираженого бронхоспазму, зупинці подиху на стадії видиху, уповільненню серцевої діяльності, повній зупинці серця. Ураження глибоких відділів дихальних шляхів приводить до різкого частішання дихання з одночасним зниженням його амплітуди.

Характерною рисою подразнюючих речовин є їхня здатність **сенсibiliзувати**⁷ організм. Повторний вплив супроводжуються різким підвищенням чутливості, на незначні кількості речовини в навколишньому повітрі формується виражена реакція. Часто розвивається алергійний дерматит.

Механізм дії речовин подразнюючої дії

В основі дії подразнюючих речовин – вплив на дрібні мієлінізовані (А5) і немієлінізовані (С) нервові волокна які мають закінчення в шкірі і є провідниками температурної й ноцицептивної (від лат. *nocens* — шкідливий) чутливості. (А-волокна (діаметр 1-20 мкм, швидкість проведення імпульсу: 4-120 м/с; С - волокна (діаметр: 0,3-1,5 мкм, швидкість проведення імпульсу: 2-4 м/с)).

Система пригнічення почуття болю представлена рецепторами, чутливими до морфіну і його аналогам (групі наркотичних анальгетиків), що локалізуються на мембранах нейронів, які беруть участь у передачі сигналів болю у ЦНС. Але використання морфінів пригнічує дихання, що ускладнює їх використання. Але існують речовини, які в 1000 раз переважають морфін за здатністю збуджувати опіорецептори, наприклад, похідні фенілпіперідину.

Надання допомоги. Медичний захист

Для зменшення явищ подразнення необхідно промити очі й порожнину рота чистою водою або 2% водяним розчином натрію гідрокарбонату.

При стійкому больовому синдромі можливі 3 основні шляхи впливу на патологічний процес:

- 1) переривання ноцицептивної (**аферентної**⁸) імпульсації в кожній з ланок проведення й сприйняття нервових сигналів;
- 2) активація системи пригнічення ноцицептивного почуття;
- 3) переривання **еферентної**⁹ імпульсації.

Перервати ноцицептивну аферентну імпульсацію вдається за допомогою місцевих анестетиків (закапування в око 1% розчину дикаїну, 2% розчину новокаїну, змазування слизової оболонки носоглотки 1% розчином новокаїну).

⁷ **Сенсibiliзація** – набуття підвищеної чутливості до токсичної речовини

⁸ **Аферентна інервація** – рецепторна, зв'язує рецептори із ЦНС.

⁹ **Еферентна інервація** – здійснюється із ЦНС по низхідним провідним шляхам, які представлені: рухливими нервовими волокнами, інервують скелетні м'язи (соматична інервація); вегетативними нервовими волокнами, інервують внутрішні органи, залози, судини.

З метою активації системи пригнічення ноцицептивного почуття при вкрай важких випадках ураження можливе використання препаратів із групи наркотичних анальгетиків — активаторів опіїдних рецепторів мозку (промедол і ін.).

Виражені вегетативні реакції, (сльозотеча, салівація, нудота, блювота, бронхорея, стійка брадикардія і т.д.), є приводом для місцевого й системного застосування засобів, що переривають еферентну імпульсацію (М-холінолітиків), наприклад, атропіну — закапування в око, введення внутрішньом'язово.

При стійкому бронхоспазмі з метою надання першої лікарської допомоги можливе призначення й інших засобів: β_2 адреноміметиків (алупент: 0,65 мг аерозолу на інгаляцію й ін.), метилксантинів (теофілін: у таблетках по 100-200 мг і ін.).

Люди, що отримали отруту у високих концентраціях, потребують заходів, що попереджають розвиток токсичного набряку легенів.

Запитання для самоконтролю.

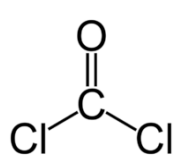
1. Характеристика основних механізмів токсичної дії ксенобіотиків.
2. Сутність токсичної дії, що пов'язана із зміною фізико-хімічних властивостей компартментів організму.
3. Сутність токсичної дії, що пов'язана із хімічною реакцією токсиканта із «рецептором».
4. Сутність токсичної дії, що пов'язана із взаємодією токсикантів із білками, зокрема із ферментами.
5. Особливість токсичної дії, що пов'язана із взаємодією токсикантів із нуклеїновими кислотами.
6. Сутність токсичної дії, що пов'язана із взаємодією токсикантів із ліпідами мембран
7. Властивості компартментів організму, що впливають на токсичність.
8. Особливість дії ксенобіотиків на реактивні структури збуджуваних мембран.
9. Характеристика основних механізмів цитотоксичної дії ксенобіотиків.
- 10.Порушення енергетичного обміну, роль макроергійних сполук.
- 11.Активация утворення вільних радикалів в клітині. Токсичний вплив вільних радикалів.
- 12.Пошкодження клітинних мембран вільними радикалами.
- 13.Роль внутрішньоклітинного кальцію Ca^{2+} у підтриманні гомеостазу.
- 14.Сутність процесу мутації, мутагенна активність токсикантів.
- 15.Основні напрями детоксикації ксенобіотиків.
- 16.Роль системи мікросомального окиснення у детоксикації.
- 17.Особливість детоксикації за участю глутатіону (кон'югація, нуклеофільне заміщення, відновлення пероксидів до спиртів).
- 18.Детоксикація через утворення етерів сульфатної та глюкуронової кислоти роль ФАФС та УДФГК.
- 19.Механізм мутагенного впливу нітратів.

Отруйні речовини задушливої дії

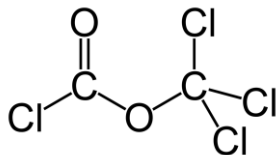
До задушливих ОР відносять речовини, які надходять в організм, головним чином, інгаляційним шляхом, викликаючи ураження органів дихання і токсичний набряк легень з розвитком гострого кисневого голодування організму.

Загальна характеристика отруйних речовин задушливої дії

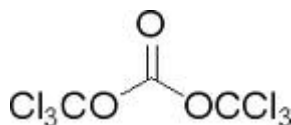
Представниками даної групи ОР є



фосген

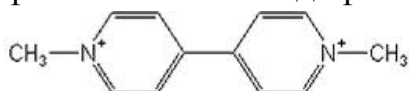


дифосген,



трифосген

Cl₂
хлор,

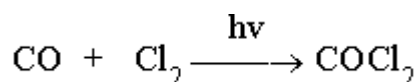


паракват (N,N'-диметил-4,4'-дипіридилія дихлорид)

які мають подібні хімічні та токсичні властивості. Найбільш імовірно бойове застосування фосгену, який характеризується високою бойовою ефективністю та доступністю.

В армії США фосген відносять до обмеженотабельних речовин групи “С”, йому присвоєно шифр “CD”.

Назва “фосген” походить від грецьких слів phos “світло” і genes “народжений”. Це пов’язано з тим, що вперше він був отриманий англійським хіміком Деві у 1812 р. при взаємодії Cl₂ з СО в умовах впливу прямого сонячного світла.



Вперше фосген як ОР був застосований у 1915 р. німецькими військами проти російських.

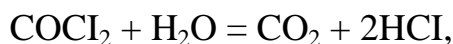
80 % загиблих від хімічної зброї були жертвами фосгену. У 1935 р. фосген застосовувався італійською армією при нападі на Ефіопію, японська армія використовувала його у війні з Китаєм (1937-1945).

Фосген є проміжним продуктом при виробництві лаків, пестицидів, пластмас, барвників і безводних хлоридів металів, виділяється при горінні пластичних матеріалів.

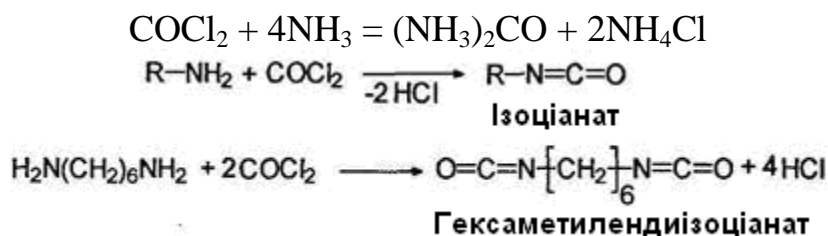
При температурі 0 °С фосген – це летка безбарвна рідина з запахом прілого сіна. Густина 1,43, температура кипіння 8,2 °С, що свідчить про нестійкість речовини, температура затвердіння (замерзання) мінус 118 °С. При температурі навколишнього середовища понад 8,3 °С фосген – це безбарвний газ, який в 3,5 разів важчий за повітря, максимальна концентрація його в повітрі при температурі 20 °С може становити 6376 г/м³. Така висока леткість газу обумовлює небезпеку його впливу інгаляційним шляхом. Фосген погано розчиняється у воді (0,8 %), добре

розчиняється в органічних розчинниках, паливно-мастильних матеріалах, сам є гарним розчинником, у тому числі і для багатьох ОР (іприт, хлорпікрин).

Фосген руйнується водою. Кипіння прискорює гідроліз, і він проходить за декілька хвилин.

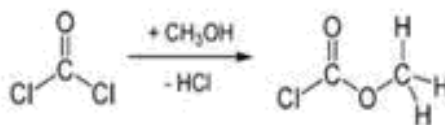


Фосген енергійно взаємодіє з аміаком, амінами, лугами, уротропіном.

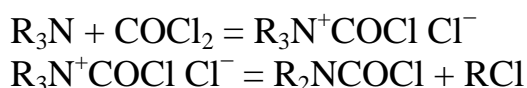


Продукти взаємодії токсичних властивостей не мають. Реакція використовується для кількісного визначення фосгену. Для нейтралізації використовується водний розчин NH_3 .

Фосген добре взаємодіє з первинними та вторинними спиртами з утворенням ефірів вугільної кислоти (карбонатів), які характеризуються сильною сльозогінною дією.



В результаті взаємодії з третинними амінами утворюються четвертинні солі які розкладаються із утворенням карбамоїлхлориду і алкілгалогеніду.



При нагріванні вище 200 0C починається термічне розкладання фосгену на CO і Cl_2 .

Фізико-хімічні властивості дифосгену $(\text{COCl}_2)_2$ такі ж, як у фосгену.

Із загальних властивостей необхідно виділити такі:

- відносна нестійкість ОР у навколишньому середовищі (фосген зберігається на місцевості 30 хв);
- дія на організм переважно у пароподібному стані;
- проникнення в організм інгаляційним шляхом без виражених явищ подразнення в момент контакту;
- наявність кумулятивних властивостей.

Усі задушливі ОР викликають в організмі кисневе голодування.

Мінімально діюча концентрація фосгену в повітрі дорівнює $0,005 \text{ г/м}^3$, бойова – $0,01 \text{ г/м}^3$ протягом 10 хв. При концентрації $40\text{-}50 \text{ г/м}^3$ фосген спричиняє миттєву смерть.

Ступінь ураження людини і швидкість прояву залежать як від концентрації ОР в атмосфері та часу перебування людини в зараженій зоні, так і від індивідуальних особливостей організму, стану спокою чи фізичного навантаження, а також від температури навколишнього середовища, складу повітря (наявності у ньому підвищеної кількості вуглекислоти та води, сторонніх газів і речовин).

Механізм дії та перебіг інтоксикації отруйних речовин задушливої дії

Набряк легенів – патологічний стан, при якому транссудація судинної рідини не врівноважується з її резорбцією і ця рідина виливається в альвеоли, викликаючи гостру кисневу недостатність. Токсичний набряк легень (ТНЛ) має таку назву тому, що виникає в результаті дії токсичної речовини. У випадку отруєння виникає (ТНЛ) **мембраногенного** типу характеризується збільшенням проникності капілярів легенів. (ТНЛ – **гідростатичного** типу характеризується збільшенням тиску у капілярах легенів)

Підвищення проникності судин пов'язане з гідролізом фосгену, утворенням кислого середовища і набряком внаслідок цього колоїдів. Помітний вплив на розвиток ТНЛ має утворення гістаміноподібних речовин, накопичення в легеневій тканині сечовини та аміаку, порушення лімфообігу.

Роль нервової системи у розвитку ТНЛ значна. Пари ОР, а також, вірогідно, і продукти реакції діють на рецептори легенів, нервові імпульси йдуть по доцентрових волокнах блукаючого нерва, центральна частина рефлексу замикається у ділянці гіпоталамуса, ефекторні імпульси йдуть по симпатичних нервах. Виникнення нейрогенних набряків пов'язане із масовим викидом симпатоміметиків із гіпоталамічних центрів. Але одним із головних впливів такого симпатичного викиду є вплив на венозну констрикцію, що призводить до збільшення внутрішньосудинного тиску. Нейрогенним шляхом пригнічується відтік лімфи, що також веде до гіпертензії в малому колі кровообігу.

Легенева гіпертонія при набряку легенів підсилюється внаслідок гіпоксії.

В експерименті доведено, що підсилене кровонаповнення малого кола кровообігу пов'язане з порушенням водно-сольового обміну, який є наслідком підвищеного викиду гіпофізом вазопресину. Окрім легеневої гіпертензії, в основі токсичного набряку легенів лежить місцева руйнівна дія на мембрани, порушення цілісності капілярної стінки.

Для фосгену характерні реакції з NH_2 -, OH - і SH -групами. Останні широко представлені як компоненти протеїнів та їх метаболітів, і початок інтоксикації, можливо, пов'язаний з алкілуванням цих груп радикалів.

Ураження мембрани проходить шляхом активації перекисного окислення ліпідів. Біохімічні порушення призводять до інактивації аденілатциклази, падіння вмісту АТФ і внутрішньоклітинного затримання води. Розвивається внутрішньоклітинний набряк. Далі виникають пошкодження субклітинних органел, які призводять до звільнення лізосомальних ферментів, порушення синтезу АТФ та лізису клітин-мішеней.

Проникність капілярної та альвеолярної стінок порушується неодноразово. Було спостережено, що набряк легень можна поділити на декілька фаз:

а) інтерстиціальна – судинна рідина пропотіває в інтерстицій із васкулярного простору. Під час інтерстиціальної фази приблизно в 10 разів прискорюється відтік лімфи;

б) альвеолярна – з подальшим розвитком набряку. Компенсаторна реакція виявляється недостатньою, і позасудинна рідина проривається в порожнину альвеол, що характеризується раптовістю появи клінічних ознак набряку легенів.

Значне надходження в легені рідини із судин призводить до згущення крові (на початку отруєння може бути короткочасне розрідження).

Кількість гемоглобіну підвищується до 140 %, значно збільшується кількість еритроцитів, що веде до підвищення в'язкості крові. Внаслідок цього в розпал інтоксикації кров набуває тягучого дьогтеподібного характеру. Кровопускання в цьому випадку викликає значні труднощі. Згортання крові на піку набряку легенів, у порівнянні з нормою (150 с), може бути прискорене в 6 разів, підвищене згортання і в'язкість крові є причиною тромбів, які нерідко ускладнюють інтоксикацію задушливими ОР.

Підвищення в'язкості крові створює сильну перешкоду для кровообігу і дуже впливає на роботу серця. Прогресуюча гіпоксія, а також накопичення в крові продуктів неповного метаболізму ще більше ускладнюють роботу міокарда і можуть призвести до послаблення роботи лівого відділу серця.

Усі моменти, які ведуть до підвищення споживання тканинами кисню в умовах його дефіциту в організмі ураженого задушливими ОР, можуть провокувати напад гострого набряку легенів, який спричинить гіпоксію і смерть від зупинки серця та дихання.

Головною причиною смерті при інтоксикації задушливими ОР є гіпоксія, як наслідок тотального набряку легенів. У той же час механізм пригнічення життєво важливих функцій може бути різним залежно від ряду умов.

Так, при дії дуже високих концентрацій фосгену смерть може настати в результаті пригнічення дихального і судинорухового центрів без розвитку набряку легенів. Але аналогічний стан може виникнути і в термінальній стадії інтоксикації, що проходить з набряком легень. Часто смерть отруєних настає від серцево-судинної недостатності, яка розвивається на фоні важкого кисневого голодування і розладу циркуляції крові, викликаних набряком легенів.

Залежно від концентрації ОР у повітрі і часу перебування людини в зараженій атмосфері, можуть виникнути ураження важкого, середнього і легкого ступенів.

Легкий ступінь отруєння. Початкова стадія виражена помірно, прихований період більш тривалий. Після цього ознаки набряку легенів зникають, залишаються лише ознаки трахеобронхіту. Спостерігаються невелика задишка, слабкість, запаморочення, стиснення в грудях, серцебиття, легкий кашель. Об'єктивно відзначають нежить, гіперемію зіва, жорстке дихання, поодинокі сухі хрипи. Всі ці зміни проходять через 3-5 днів, уражений видужує.

При ураженні **середньої тяжкості** після періоду уявного благополуччя (6-12 год) розвивається набряк легень, але він охоплює не всі легені, а їх окремі частини. Таким чином, відбувається парціальний набряк легень. Всі стадії зберігаються, але їх клінічні ознаки менш виражені. На початку розвитку набряку легенів погіршується загальний стан ураженого. Симптоми набряку легенів (задишка, ціаноз та ін.) помірні. На другу добу від початку регресії загальний стан ураженого

покращується. Але необхідно пам'ятати, що ускладнення можуть бути і при такому перебігу інтоксикації. Час перебування в лікувальних закладах становить 2-3 тижні.

Клініку тяжкого ураження фосгеном у динаміці можна поділити на 5 стадій: рефлекторну, приховану, виражених симптомів набряку легенів, регресії отруєння та віддалених наслідків. Рефлекторна стадія відображає перші прояви отруєння, які виникають в ураженого відразу ж, як він потрапив в атмосферу ОР без протигазу. Суб'єктивно відчувається характерний запах прилого сіна, неприємний присмак у роті. Уражений скаржить на невелику різь в очах, відчуття першіння в носоглотці, деяке стиснення в грудній клітці, запаморочення, тяжкість в ділянці під мечоподібним відростком, кашель. Інколи відзначаються нудота і блювання. Всі ці симптоми можуть бути малопомітні або виражені достатньою мірою. При перебуванні в атмосфері, яка вміщує високі концентрації ОР, можлива **рефлекторна зупинка дихання** чи рефлекторний ларинго- і бронхоспазм. В цей період в уражених об'єктивно можна встановити прискорення дихання, виникнення задишки, а також деяке уповільнення пульсу.

При виході з зараженої атмосфери суб'єктивні відчуття зберігаються декілька хвилин, а потім зникають, самопочуття поліпшується – ураження переходить у стадію прихованої дії, яка називається стадією уявного благополуччя. Тривалість цієї стадії варіює від 1 до 24 год. При легкій формі прихований період продовжується не менше 3-5 год, при тяжкій – 1-3 год. Тому чим коротша за часом стадія уявного благополуччя, тим сприятливіший буде результат.

Після впливу дуже високих концентрацій фосгену ця стадія може бути відсутня. Симптоматика прихованого періоду дуже складна. Уражений почуває себе задовільно і може не висувати ніяких скарг. Діагностування в цій стадії ускладнюється, хоча необхідно зазначити, що прихований період не є періодом асимптомним.

Існує ряд об'єктивних ознак, які у своїй сукупності дозволяють діагностувати наявність ураження. До них відносять: прискорення дихання з одночасним уповільненням пульсу, внаслідок чого змінюється звичайне співвідношення між цими величинами (в нормі воно дорівнює приблизно 1:4 -16 вдихів при частоті пульсу 64 уд./хв); зменшення пульсового тиску за рахунок зниження максимального артеріального тиску при збереженні без змін діастолічного тиску; низький стан діафрагми; зменшення абсолютної тупості серця; зниження гемоглобіну й еритроцитів в 1 мм³ крові, відзначається деяке зниження кисню в артеріальній крові, при фізичному навантаженні швидше розвиваються задишка і ціаноз. Цікавий факт, той, хто курить, після вдихання фосгену відчує відразу до тютюну. Період прихованих явищ частіше поступово, а інколи раптово змінюється стадією розвитку набряку легенів. Задишка, яка розвивається в прихованій стадії, збільшується, відзначається сильне занепокоєння хворого. З'являються загальна слабкість, головний біль, кашель, який поступово посилюється, температура тіла підвищується.

Проявляється симптомокомплекс, який отримав назву “синьої” гіпоксії. Шкірні покриви та видимі слизові синіють, в дихальному акті починають брати участь допоміжні м'язи.

Кількість рідини, що виділяється з дихальних шляхів, може бути величезною і досягати 1,0-1,5 л за добу. На фоні дихання, що погіршується, посилення ціанозу, який охоплює шкіру обличчя, кінцівки рук, відзначають зміни функції серцево-

судинної системи. Пульс різко прискорюється, стає м'яким, легко стискається. Максимальний артеріальний тиск знижується і перебуває в межах 90-95 мм рт. ст. Температура тіла в цей період підвищується до 38-39 °С. Хворі скаржаться на головний біль, слабкість, інколи має місце запаморочення свідомості. Негативними факторами, які сприяли виникненню цього тяжкого стану, є фізичне перенапруження, тривале транспортування, переохолодження та ін.

В тяжких випадках “синя” гіпоксія може перейти в стан так званої “сірої” гіпоксії. Інколи такий стан може виникнути відразу ж при появі перших симптомів набряку легенів.

Якщо при “синьому” типі гіпоксії стан серцево-судинної системи ще задовільний, то при “сірому” типі розвивається гостра серцево-судинна недостатність (колапс): пульс прискорюється до 120-140 уд./хв слабого наповнення і напруження. Артеріальний тиск катастрофічно падає (нижче 70 мм рт. ст). Шкірні покриви та видимі слизові набувають сіро-попелястого, землистого кольору, що обумовлено запусінням поверхневих судин і накопиченням крові у внутрішніх органах. Все це свідчить про пригнічення судинорухового і дихального центрів. Вміст кисню в крові ще більше зменшується, кількість вуглекислоти залишається на низькому рівні. Несприятливим симптомом є згущення крові, збільшення її в'язкості та згортання. В крові з'являються продукти неповного окислення (ацетон, молочна кислота). Розвивається ацидоз. Таким чином, при “сірій” гіпоксії розвиваються найбільш небезпечні симптоми: колапс, пригнічення судинорухового і дихального центрів та закриття дихальних шляхів через набряки.

Термін госпіталізації для випадків середньої тяжкості – 10-20 діб, для тяжкоуражених ці терміни можуть бути значно більшими (1-3 місяці).

Необхідно відмітити, що найчастішим ускладненням при ураженні фосгеном є приєднання пневмонії. Можуть бути також випітний плеврит і тромбози вен. Тромбози вен часто супроводжуються **емболіями**. До кінця першого, початку другого тижня захворювання можливий розвиток серцевої недостатності, що призводить до смертельних випадків при явищах застійного набряку легенів.

Профілактика та принципи надання першої допомоги під час ураження

Від дії задушливих ОР надійно захищають індивідуальні засоби захисту органів дихання (загальновійськові фільтрувальні протигази). В зв'язку із відсутністю специфічних антидотів застосовують патогенетичну і симптоматичну терапію:

а) заходи, які обмежують споживання кисню. До них відносять надання фізичного спокою і зігрівання в холодний час. Такі заходи спрямовані на зменшення гіпоксії та попередження набряку легенів;

б) оксигенотерапію. Вона повинна бути ранньою, її проводять до зникнення гіпоксії.

– при “сірій” формі гіпоксії при необхідності переводять ураженого на ШВЛ.

Протипоказане введення адреналіну, норадреналіну, оскільки вони можуть підсилити набряк легень; морфіну, який пригнічує дихальний центр, а також барбітуратів, аналептиків, атропіну.

Під час організації надання першої допомоги ураженим ОР задушливої дії слід виходити з таких положень:

а) будь-який уражений ОР задушливої дії, незалежно від його стану, повинен розглядатися як носилковий хворий;

б) на всіх етапах евакуації і в дорозі повинно бути забезпечено зігрівання хворого (укутування, хімічні грілки, теплі напої);

в) всі особи, підозрілі на ураження ОР задушливої дії, повинні підлягати обсервації на одну добу, після чого при відсутності явищ інтоксикації за цей період можуть вважатися практично здоровими.

Перша медична допомога :

- одягання протигаза;
- інгаляція фіциліну або протидимової суміші;
- штучне дихання при рефлекторній зупинці дихання, ларингобронхоспазмі;
- укриття від холоду;
- винос (вивезення) уражених із зараженого району.

Долікарська допомога:

- зігрівання (укриття від холоду);
- застосування серцевих засобів (кордіамін, камфора, кофеїн);
- киснева терапія, ШВЛ за показаннями.

Перша лікарська допомога:

- виведення рідини і піни з носоглотки;
- застосування кисню з піногасниками (спирт);
- внутрішньовенне введення преднізолону (30 мг);
- кровопускання (250-300 мл) до розвитку або в початковій фазі набряку легенів;
- внутрішньовенне вливання 40 % розчину глюкози з аскорбіновою кислотою;
- введення хлориду або глюконату кальцію, антибіотиків;
- серцево-судинні засоби за показаннями (мезатон, строфантин)

Запитання для самоконтролю.

1. Загальна характеристика дії ОР задушливої дії.
2. Фізико-хімічні властивості фосгену, основні способи його нейтралізації.
3. Механізм розвитку токсичного набряку легенів (ТНЛ).
4. Зовнішні ознаки та перебіг отруєння.
5. Основи надання першої допомоги ураженим.
6. Основні типи ускладнень від впливу ОР задушливої дії.

Отруйні речовини загальноотруйної дії

Токсиканти, основним (первинним) механізмом шкідливої дії на організм є порушення біоенергетики, відносять до речовин загальноотруйної дії.

Характеристика отруйних речовин загальноотруйної дії

Основні біоенергетичні механізми які зазнають ураження

- ◆ механізми транспорту кисню кров'ю;
- ◆ механізми біологічного окиснювання;
- ◆ механізми сполучення біологічного окиснювання й синтезу макроергів (фосфорилування)

Особливості ураження речовинами загальноотруйної дії:

- ◆ швидкий розвиток гострої інтоксикації (короткий прихований період, бурхливий розвиток токсичного процесу);
- ◆ функціональний характер порушень із боку залучених у токсичний процес органів і систем, відсутність грубих структурно-морфологічних змін у тканинах отруєних;
- ◆ залучення в патологічний процес переважно органів і систем з інтенсивним енергообміном, насамперед, центральної нервової системи;
- ◆ закономірний характер розвитку порушень із боку ЦНС: порушення, що переходить у гіперактивність, а потім глибоке пригнічення (зміна свідомості, судороги, кома й т.д.)

Класифікація отруйних речовин загальноотруйної дії

1. ОР, що порушують функції транспорту кисню крові:
 - 1.1. що порушують функції гемоглобіну:
 - 1.1.1. що утворюють карбоксигемоглобін (монооксид карбону, карбоніли металів).
 - 1.1.2. що утворюють метгемоглобін (оксиди азоту, ароматичні нітро- і аміносполуки, нітрити й ін.).
 - 1.2. що руйнують еритроцити (арсин AsH_3).
2. ОР, що порушують тканинні біоенергетичні процеси:
 - 2.1. інгібітори ферментів циклу Кребса (похідні фторкарбонових кислот).
 - 2.2. інгібітори ланцюга дихальних ферментів (синильна кислота і її сполуки).
 - 2.3. роз'єднувачі тканинного дихання й фосфорилування (динітро-орто-крезол, динітрофенол).

Характеристика отруйних речовин, що порушують функцію транспорту кисню крові

Транспорт кисню здійснюється:

- ◆ гемоглобіном - у формі сполуки;
- ◆ плазмою - у формі розчину.

Кисневе голодування погано переноситься людиною й може призвести до серйозних порушень із боку різних органів і систем. Особливо чутливі до гіпоксії

клітини органів із інтенсивним енергообміном - серцевого м'язу, нирок і головного мозку.

У мозку «місцевих» запасів кисню (7-10 мол) вистачає лише на 10 с. Мозок, становлячи по масі 2-3% від маси тіла, витрачає близько 20% усього споживаного кисню.

Свідомість втрачається вже протягом кількох секунд повної аноксії мозку. Необоротні зміни нейронів настають, через 4-5 хв після припинення постачання до мозку кисню.

Перенесення кисню кров'ю здійснюється за допомогою гемоглобіну. Гемоглобін – білок у складі еритроцитів крові. Залізо, що входить у структуру гемоглобіну, — двохвалентне, не залежно від того, зв'язаний гемоглобін з киснем (HbO) чи ні (Hb). Тільки у двовалентному стані (Fe^{+2}), залізо має спорідненість до кисню.

Отруйні речовини, що утворюють карбоксигемоглобін

Карбоксигемоглобін утвориться при дії на організм монооксиду карбону (CO), і при отруєнні деякими карбонілами металів, які, потрапивши в організм, руйнуються з утворенням CO.

Карбоніли металів застосовують у деяких областях хімічної промисловості. Основний інтерес представляють пентакарбоніл заліза $[Fe(CO)_5]$ і тетракарбоніл нікелю $[Ni(CO)_4]$. Обидва токсиканти являють собою безбарвні летучі рідини (максимальна концентрація в повітрі — більше 300 г/м^3), пара приблизно в 6 разів важче повітря (можуть утворювати нестійкі зони зараження). Погано розчиняються у воді; добре - у ліпідах. Діють як інгаляційно, так і через неушкоджену шкіру (у крові руйнуються з утворенням CO).

Оксид карбону (II) чадний газ, продукт неповного згорання карбону, утворюється при горінні палива, що містить карбон. Масові ураження чадним газом можливі у осередках пожеж і при горінні речовини в погано вентильованих об'ємах - приміщеннях, тунелях, шахтах, підвалах і т.д.

Фізико-хімічні властивості

CO — безбарвний газ, без запаху, густина за повітрям (0,97). У воді й плазмі крові розчиняється мало (близько 2% по об'єму). Суміш CO із повітрям здатна вибухати. Погано сорбується активованим вугіллям. При нормальній температурі перетворення CO у CO_2 йде за участі каталізаторів, наприклад гопкаліту [суміші двоокису марганцю (60%) і окису міді (40%)].

Токсичність

Залежить від тривалості експозиції, ступеня фізичного навантаження в момент дії отрути, від температури зовнішнього середовища й стану організму. Отруєння настає швидше й протікає важче при анеміях, авітамінозах, у виснажених людей. Перебування в атмосфері, що містить 0,01 об. % CO (0,2 мг/л), при фізичному навантаженні припустимо не більше 1 г. Після цього з'являються ознаки отруєння. Виразна клінічна картина гострого ураження розвивається при вмісті CO у повітрі більше 0,1 об. %.

Токсикокінетика

Єдиний спосіб надходження газу в організм - інгаляційний. У міру збільшення концентрації отрути в крові швидкість резорбції сповільнюється. При досягненні

рівноваги у вмісті CO в альвеолярному повітрі й у крові подальше надходження його в організм припиняється.

Виділення оксиду карбону (II) з організму при звичайних умовах відбувається в незміненому стані також через легені. Період напіввиведення становить 2-4 г.

Основні прояви інтоксикації

Легкий ступінь отруєння: розвивається повільно (до декількох годин) характеризується сильним головним болем, запамороченням, шумом у вухах, потемнінням в очах, зниженням слуху, відчуттям «пульсації скроневи артерій», нудотою, іноді блювотою. Порушується психічна діяльність: уражені гублять орієнтування в часі й просторі, можуть робити невмотивовані вчинки. Розвиваються тахікардія, аритмія, підвищується артеріальний тиск. Виникає задишка, частішання дихання при знаходженні людини в отруєній зоні є додатковим чинником, що прискорює надходження чадного газу в організм.

Середній ступінь отруєння: порушується координація рухів. Свідомість затемнюється, розвиваються сонливість і байдужість, виражена м'язова слабкість. Слизові оболонки й шкіра набувають рожеве забарвлення. Може виникати посмикування м'язів. Можливе підвищення температури тіла до 38—40° С. Задишка підсилюється, пульс частішає. Артеріальний тиск після короткочасного підйому, знижується. Після припинення дії отрути стан потерпілих істотно поліпшується, однак досить довго зберігаються нудота, головний біль, сонливість, схильність до запаморочення, хибка хода.

Важкий ступінь отруєння: характеризується швидкою втратою свідомості, поява гіпертонусу м'язів тулуба, кінцівок, шиї й тіла. Шкірні покриви й слизові оболонки набувають яскраво-рожевого кольору (ознака високого вмісту карбоксигемоглобіну у крові). Якщо в цей період потерпілий не гине, судороги припиняються, але розвивається кома: втрачаються рефлекси, м'язи розслаблюються. Дихання стає поверхневим, неправильним. Зіниці розширені, на світло не реагують. Пульс частий, слабкого наповнення, артеріальне тиск різко знижений. У зв'язку зі звуженням периферичних судин відбувається переповнення кров'ю внутрішніх органів і порожніх вен. Розвиваються застійні явища, що утрудняють роботу серця.

У випадку високого вмісту у вдихуваному повітрі оксиду карбону (II) (до декількох відсотків) на тлі зниженого парціального тиску O₂ (до 17-14%) при виконанні фізичного навантаження розвивається *блискавична форма отруєння*.

Механізм токсичної дії

Оксид карбону(II), що проникнув у кров, взаємодіє з гемоглобіном, утворюючи карбоксигемоглобін (HbCO), не здатний до транспорту кисню (*гемічний тип гіпоксії*).

У людини швидкість приєднання CO до гемоглобіну в 10 разів нижче швидкості приєднання кисню, у свою чергу швидкість дисоціації карбоксигемоглобіну приблизно в 3600 разів менше відповідної швидкості для оксигемоглобіну. Тому відносна спорідненість Hb до CO приблизно в 300 разів вище, ніж до кисню. CO взаємодіє не тільки з гемоглобіном, а й із низкою цитохромів, пригнічуючи біоенергетичні процеси в тканинах (*гістотоксичний тип гіпоксії*).

CO взаємодіє із міоглобіном порушуючи забезпечення м'язів киснем. Міоглобін (м'язовий білок - аналог гемоглобіну) виконує функцію депо кисню,

здійснює дифузію кисню в м'язовій тканині (спорідненість СО до міоглобіну в 14-50 разів вище, ніж до кисню).

Медична допомога

Кисень. У зв'язку з тим що СО обернено зв'язується із гемоглобіном і при цьому конкурує з киснем, збільшення парціального тиску останнього у вдихуваній суміші (вдихання чистого кисню) сприяє прискоренню дисоціації карб оксигемоглобіну, що утворився й посиленому виведенню отрути з організму.

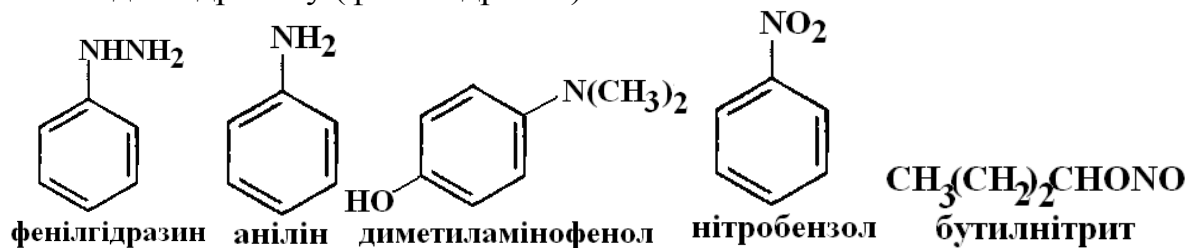
Ацизол — бiс-(1-вініламідазол)-цинкдіацетат — комплексна сполука цинку, що при дії на гемоглобін зменшує його спорідненість до оксиду карбону (II). Препарат рекомендують застосовувати внутрішньом'язово.

Отруйні речовини, що утворюють метгемоглобін

Під впливом деяких хімічних речовин двовалентне залізо гемоглобіну окиснюється, переходячи у тривалентну форму. Утворюється так званий метгемоглобін (MetHb). Метгемоглобін не бере участі у перенесенні кисню від легенів до тканин.

Найбільш токсичні метгемоглобінутворювачі:

1. Солі азотистої кислоти (нітрит натрію)
2. Аліфатичні нітрити (амілінітрит, ізопропілінітрит, бутилінітрит)
3. Ароматичні аміни (анілін, амінофенол)
4. Ароматичні нітрати (динітробензол, хлорнітробензол)
5. Похідні гідроксиламіну (фенілгідроксиламін)
6. Похідні гідразину (фенілгідразин)



Прояви метгемоглобінемії

Раннім проявом інтоксикації є ціаноз шкірних покривів і видимих слизових оболонок. Кольори шкіри - від синюватого до шоколадного; слизові оболонки більше коричневого, чим синього кольору. Ціаноз при отруєнні метгемоглобінутворювачами іноді називають «центральною», оскільки розвиваючись він відразу й відносно рівномірно охоплює всі ділянки шкірних покривів. «Периферичний» ціаноз є ознакою серцевої недостатності й формується внаслідок порушення гемодинаміки. Найбільш ранні прояви такого ціанозу - синюшне забарвлення носа й нігтьових лож.

Медична допомога

Антидотом метгемоглобінутворювачам є метиленовий синій, препарат вводять внутрішньовенно.

При наявності метгемоглобіну в крові оксигенотерапія не приводить до усунення ціанозу. Більше того, призначення кисню може супроводжуватися підвищенням рівня метгемоглобіну в крові.

Отруйні речовини, що руйнують еритроцити, (гемолітики)

Речовини, що викликають гемоліз

Анілін	Сульфони
Арсин	Толуол
Бензол	Тринітробензол
Динітробензол	Тринітротолуол
Гідрохінон	Фенол
Нітрати	Хлорат калію (натрію)
Нітрити	Хлороформ
Нітробензол	Отрути змії (кобра)

Для більшості гемолітиків характерна двохфазність у дії на еритроцити. Перша фаза - поява в крові метгемоглобіну, друга фаза - гемоліз (гемолітична дія). Деякі токсиканти (арсин, стибін) мають тільки гемолітичну дію.

Гемолітики руйнують еритроцити, у результаті чого гемоглобін виходить у плазму крові. Розчинений у плазмі гемоглобін здатний зв'язувати кисень так само, як і той, що знаходиться у еритроцитах. Тому в перші часи після впливу гіпоксії практично не виражена.

Гемоліз супроводжується:

- ◆ порушенням колоїдно-осмотичних властивостей крові (зростає вміст білка в плазмі);
- ◆ утрудненням дисоціації оксигемоглобіну в тканинах;
- ◆ прискореним руйнуванням гемоглобіну. (в еритроцитах гемоглобін зберігається близько 100 днів, у випадку важкого гемолізу, уже через добу рівень Hb становить менш 30% від норми)

Гемоглобін, що вільно циркулює в крові приводить до ушкодження нирок, що викликає гостру ниркову недостатність, у важких випадках призводить до смерті. От чому речовини цієї підгрупи можна умовно назвати загальотруйними.

Отруйні речовини, що порушують тканинні біоенергетичні процеси

Отруйні речовини, інгібітори ферментів циклу Кребса.

Інгібітори циклу трикарбонових кислот - це, насамперед, F- і Cl-оцтова кислоти й речовини, що метаболізують в організмі з утворенням цих сполук. Чутливість ензимів циклу трикарбонових кислот до F-ацетату дуже висока, до Cl-ацетату нижча. Летальна доза F-оцтової кислоти і її похідних для людини - близько 0,1 мг/кг, токсичність Cl-оцтової кислоти в 10-15 разів менше.

Медичні засоби захисту

Першу допомогу роблять на основі принципів надання першої допомоги при гострих отруєннях.

Певні антидотні властивості мають речовини, що містять SH-групи, зокрема ацетилцистеїн.

Отруйні речовини, інгібітори ланцюга дихальних ферментів

Процес біологічного окиснювання полягає у відщипленні за допомогою відповідних дегідрогеназ від субстратів, що синтезовані у циклі трикарбонових кислот, атомів водню (H) і перенесення їх у формі протонів (H⁺) і електронів (e⁻) по ланцюгу дихальних ферментів на кисень.

Токсичність речовин розглянутої групи визначається їхньою спорідненістю до дихальних ферментів.

Найбільш токсичний агент із відомих із максимальною швидкою дією — синильна кислота. Аналогічно синильній кислоті діє сірководень — H_2S й азиди (азид натрію).

Синильна кислота HCN

Сама кислота і її солі набули широкого застосування в сільському господарстві (як засоби боротьби зі шкідниками плодкових дерев), у промисловості (для видобування золота й срібла з руд), у хімічному синтезі нітрильного каучуку, синтетичних волокон, пластмас і т.д.

Синильна кислота зустрічається в рослинах у формі гетероглікозидів. Наприклад, у вигляді амігдаліну HCN міститься в насінні гіркої мигдалю (2,5-3,5%), у кісточках персиків (2-3%), абрикосів і слив (1-1,8%), вишні (0,8%) і ін.

Синильна кислота — безбарвна рідина із запахом гіркої мигдалю. Характерний запах відчувається при концентрації в повітрі 0,009 мг/л. Синильна кислота кипить при $+25,7^\circ \text{C}$. Відносна густина її парів до повітря 0,93. Пара синильної кислоти погано поглинається активованим вугіллям, але добре сорбується іншими пористими матеріалами. При взаємодії з лугами HCN утворює солі (ціаністий калій, ціаністий натрій і т.д.), які за токсичністю не поступаються синильній кислоті. У водних розчинах кислота і її солі дисоціюють з утворенням іону CN^- . Синильна кислота є слабкою кислотою й може бути заміщена зі своїх солей іншими, навіть самими слабкими, кислотами (наприклад, вугільною). При отруєнні через рот смертельними дозами для людини є: HCN - 1 мг/кг; KCN - 2,5 мг/кг; NaCN - 1,8 мг/кг. Синильна кислота належить до некумулятивних отрут.

Токсикокінетика

Основним шляхом проникнення парів синильної кислоти в організм є інгаляційний. Але не виключається можливість проникнення отрути через шкіру при створенні високих концентрацій її парів в атмосфері. При прийомі усередину кислоти і її солей усмоктування починається вже в ротовій порожнині й завершується в шлунку.

Основні прояви інтоксикації

У результаті тканинної гіпоксії, що розвивається під впливом синильної кислоти, у першу чергу порушуються функції центральної нервової системи. При дії високих доз токсиканта розвивається *блискавична форма* отруєння. Потерпілий через кілька секунд після впливу непритомніє. Розвиваються судороги. Кров'яний тиск після короточасного підйому падає. Через кілька хвилин зупиняються дихання і серцева діяльність.

Механізм токсичної дії

Ціаніди пригнічують окислювально-відновні процеси в тканинах, порушуючи останній етап передачі протонів й електронів ланцюгом дихальних ферментів від субстратів на кисень.

Медичні засоби захисту

Відомі в цей час антидоти ціанідів або мають хімічний антагонізм до токсикантів, або прискорюють їхній метаболізм.

Зв'язувати іон CN^- здатні речовини, що містять альдегідну групу в молекулі (глюкоза), а також препарати кобальту (гідроксикобаламін, Со-ЕДТА й т.д.).

Запитання і завдання для самоконтролю.

1. Особливості ураження речовинами загальотруйної дії.
2. Класифікація отруйних речовин загальотруйної дії.
3. Характеристика отруйних речовин, що порушують функцію гемоглобіну.
4. Ознаки ураження речовинами, що утворюють карбоксигемоглобін.
5. Механізм дії оксиду карбону (II).
6. Перша допомога під час ураження оксидом карбону (II).
7. Ознаки ураження речовинами, що утворюють метгемоглобін.
8. Механізм ураження речовинами, що утворюють метгемоглобін.
9. Особливості дії гемолітиків.
10. Механізм ураження речовинами, що порушують тканинні біоенергетичні процеси.
11. Фізико-хімічні та токсичні властивості синильної кислоти.
12. Механізм дії синильної кислоти, основи надання першої допомоги.

Отруйні речовини цитотоксичної дії

Цитотоксичні - отруйні речовини, що викликають глибокі структурні й функціональні зміни в клітинах, що призводять до їхньої загибелі.

Характеристика отруйних речовин цитотоксичної дії

В основі дії цитотоксикантів - ураження внутрішньоклітинних структур, що супроводжується грубими порушеннями генетичного апарата клітин і клітинних мембран, процесів синтезу білка й інших видів пластичного обміну.

Відмінною рисою цитотоксикантів є прямий вплив на структурні елементи клітини основними ознаками якого є:

- поступовий розвиток гострої інтоксикації (тривалий прихований період);
- зміни з боку всіх органів і тканин (як на місці аплікації, так і після резорбції), з якими токсикант або продукти його метаболізму здатні взаємодіяти;
- основні форми порушень із боку органів і систем: запальовально-некротичні зміни, пригнічення процесів клітинного поділу, глибокі функціональні розлади внутрішніх органів.

Класифікація цитотоксикантів за хімічною природою:

- ◆ **Метали:** миш'як; ртуть і ін.
- 2. **Елементорганічні сполуки:**
 - сульфурвмісні сполуки (галогеновані тїоефіри: сірчистий іприт);
 - азотвмісні сполуки (галогеновані аліфатичні аміни й деякі аміносполуки жирного ряду: азотистий іприт, етиленімін);
 - арсенвмісні сполуки (галогеновані аліфатичні арсини: люїзит);
 - органічні окиси й перекиси (етиленоксид (C_2H_4O 1,2-епоксиетан)) і ін.
- 3. **Галогеновані поліциклічні ароматичні вуглеводні:** галогеновані діоксини; галогеновані бензофурани; галогеновані біфеніли й ін.
- 4. **Складні гетероциклічні сполуки:** мікотоксини (афлатоксини, трихотеценові мікотоксини, аманітин і ін.)
- 5. **Білкові токсини:** рицин і ін.

Класифікація цитотоксикантів за механізмом дії:

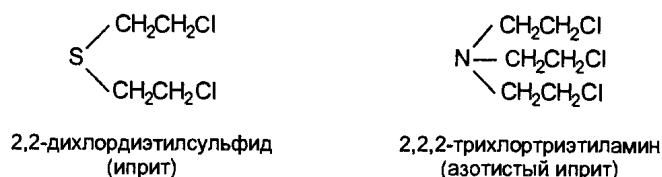
- 1) **Інгібітори синтезу білка й клітинного поділу.**
 - 1) Які утворюють аддукти з нуклеїновими кислотами: сірчистий іприт, азотистий іприт.
 - 2) Які не утворюють аддукти з нуклеїновими кислотами: рицин.
- 2) **Тіолові отрути:** миш'як, люїзит.
- 3) **Токсичні модифікатори пластичного обміну:**
 - галогеновані діоксини, біфеніли.

Інгібітори синтезу білка й клітинного поділу

Речовини, що порушують процеси синтезу білка й клітинного поділу, можна поділити на дві групи: речовини які взаємодіють з нуклеїновими кислотами ядра клітини (утворюють аддукти) ушкоджують генетичний код порушують реплікацію. Сполуки іншої групи діють на етапах транскрипції й трансляції генетичної інформації, основним видом порушення є пригнічення синтезу білка.

Іприти

Іприт 2, 2-дихлордиетилсульфід був уперше синтезований в 1822 г. Дебре. У чистому виді сполуку було виділено й вивчено в 1886 р. Віктором Мейєром у Геттінгені. У ході Першої світової війни, у липні 1917 р. біля міста Іпр англійські війська були обстріляні німецькими мінами, що містили іприт.



Відповідно до Конвенції про заборону хімічної зброї (1993) запаси іпритів повинні бути знищені. Однак небезпека ураження цими сполуками зберігається. На основі хлоретиламінів створені ефективні цитостатики препарати для лікування пухлин. Ці речовини виготовляють у великій кількості й широко застосовують у клінічній практиці. Численні сполуки із близьким механізмом токсичної дії використовують у промисловості (етиленімін, етиленоксид і т.ін.).

Фізико-хімічні властивості. Токсичність

Основні властивості сірчистого іприту представлені в табл.

Сірчистий іприт — важка масляниста рідина. У чистому виді безбарвна, майже без запаху. У неочищеному виді — темного кольору (у якості домішок містить 17-18% сульфідів). За низьких концентрацій має запах, що нагадує запах гірчиці або часнику (звідси ще одна назва ОР — «гірчичний газ»)

Іприт	
Хімічна назва	Біс(2ихлоретилсульфід
Агрегатний стан	Рідина
Молекулярна маса	159,0В
Густина пари { по повітрю)	5,4
Густина рідини	1,269 (при 250 С)
Температура кипіння	217° С(розрахункова)
Температура руйнування	149-177° С
Розчинність у воді, %	0,05
Швидкість гідролізу	Період напівруйнування при 25° С у дистильованій воді — 5 хв; у солоній воді — 60 хв
Продукт гідролізу	Тіодигліколь, НСІ
Розчинність у ліпідах	Гарна
Стабільність при зберіганні	Стабільний у сталевих і алюмінієвих контейнерах
Запах	Часниковий (гірчичний)
Швидкість детоксикації	Низька
Особливості дії	Відстрочене — зазвичай перші симптоми з'являються через 4-6 год після впливу (в окремих випадках прихований період досягає 12-24 ч).

	Повторна дія навіть невеликих доз викликає кумулятивний або навіть суперкумулятивний ефект, завдяки сенсibiliзації
Средньосмертельна токсодоза (пари через легені)	1,3 г·хв/м ³
Средньонепереносима токсодоза (пари через легені)	0,2 г·хв/м ³
Средньосмертельна токсодоза (пари через шкіру)	10 г·хв/м ³
Средньосмертельна доза рідкого іприту через шкіру	9-100 мг/кг
Средненепереносима токсодоза (пари на шкіру)	1 г·хв/м ³ (ушкодження шкіри)
Ушкодження очей	0,2 г·хв/м ³
Средньосмертельна доза (через шлунково- кишковий тракт)	0,7 мг/кг
Стійкість	Залежить від способу застосування й погодних умов. При звичайній погоді — 1-2 доби, у зим. умовах — тижні - місяці

Токсикокінетика

Іприти здатні проникати в організм, викликаючи при цьому ураження, будь-яким шляхом: інгаляційно (у формі пари і аерозолі), через неушкоджену шкіру, поранену й опечену поверхні (у краплинно-рідкій формі) і через рот із зараженою водою й продовольством. Контакт із речовинами не супроводжується неприємними відчуттями (німий контакт).

Після надходження у кров речовина швидко розподіляється в організмі, легко долаючи гістогематичні бар'єри, проникає у клітини. Метаболізм речовин проходить із великою швидкістю. Так, в експериментах на кролях показано, що 90% сірчистого іприту, зникає із крові протягом 20 хв.

Основні прояви інтоксикації

Ураження іпритом складається з місцевої й резорбтивної дії отрути. Токсичний процес розвивається повільно, після прихованого періоду, тривалість якого — від години до декількох діб. **Місцева дія** призводить до розвитку симптомів запалення покривних тканин (гіперемія, набряк, біль і порушення функції). **Резорбтивна дія** характеризується пригніченням кровотворення, центральної нервової системи, порушенням кровообігу, травлення, усіх видів обміну речовин, терморегуляції і т.ін. Пригнічується імунна система організму, відзначається схильність до вторинних інфекцій. В іприту виражена кумулятивна дія.

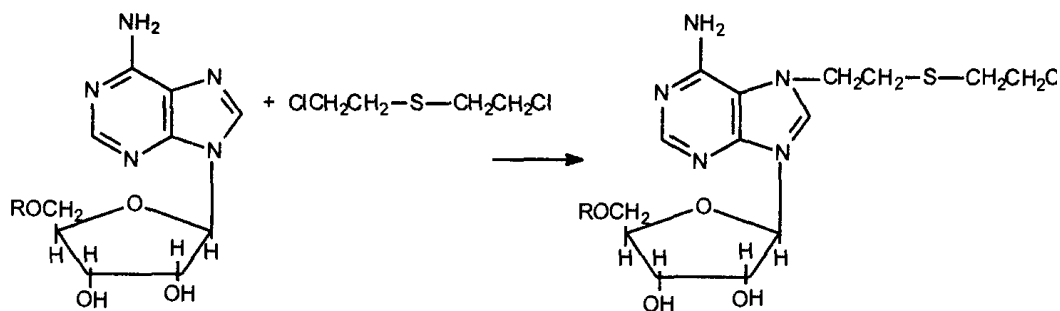
Експериментами на тваринах продемонстровано мутагенну, канцерогенну й тератогенну дію іпритів.

Механізм токсичної дії

На клітинному рівні іприти й активні проміжні продукти їх метаболізму взаємодіють із нуклеофільними групами молекул клітинних мембран і внутрішньоклітинних структур, викликаючи їх алкілування. Основними

функціонально значущими мішенями для дії токсикантів є білки й нуклеїнові кислоти. Взаємодією з білками пояснюється інгібіторна активність іпритів відносно ряду ферментів: гексокінази, холинацетилази, ацетилхолінестерази, супероксиддисмутази і т.ін. Однак основною дією є ушкодження дезоксирибонуклеїнових кислот (ДНК), носіїв генетичного коду клітини. Через це іприти відносять до групи генотоксикантів (речовин, що ушкоджують генетичний код).

В основі дії, іпритів на ДНК лежить утворення ковалентних зв'язків із пуриновими основами нуклеотидів (аденіном, гуаніном).



Взаємодія аденозина з іпритом

Рицин

Рицин у великій кількості (до 3%) міститься в бобах рицини звичайної (*.Ricinus communis L*), звідки його й отримують методом екстракції.

Фізико-хімічні властивості. Токсичність

Рицин відноситься до класу лектинів — рослинних глікопротеїдів, *in vitro* аглютинуючих клітини ссавців у результаті вибіркового зв'язування із вуглеводними компонентами поверхні клітинної мембрани. Білок цей складається із двох поліпептидних ланцюгів, з'єднаних дисульфідним зв'язком. Очищений рицин являє собою білий, без запаху, легко диспергований у повітрі й розчинний у воді порошок. Речовина малостійка у водних розчинах і при зберіганні поступово втрачає токсичність. За низьких температур водні розчини зберігаються досить довго.

Рицин токсичний для більшості видів теплокровних тварин. Розрахункова смертельна доза речовини для людини при надходженні через рот становить близько 0,3 мг/кг. При інгаляції мілкодисперсного аерозолю його токсичність значно вище. Через неушкоджену шкіру рицин не діє.

Токсикокінетика

Речовина легко проникає в організм через легені, значно гірше — через шлунково-кишковий тракт. Взаємодіючи із клітинами, що формують альвеолярно-капілярний бар'єр і слизову оболонку ШКТ, рицин ушкоджує їх. Через гематоенцефалічний бар'єр проникає погано. Потрапивши в кров значна його частина швидко фіксується на поверхні еритроцитів, клітин ендотелію різних органів і тканин. Час перебування незв'язаної форми токсину в крові не перевищує декількох хвилин. Токсикант руйнується за участі протеолітичних ферментів.

Основні прояви інтоксикації

Ознаки ураження проявляється, як правило, через добу — троє після потрапляння речовини в організм. Навіть значне збільшення дози токсиканта не призводить до істотного скорочення тривалості прихованого періоду.

При поїданні насіння рицини через 10—12 год. або пізніше з'являються ознаки сильного подразнення ШКТ: нудота, блювота, сильні болі в животі, приступи

кишкової кольки. Пізніше розвиваються лихоманка, головний біль, ціаноз шкірних покривів, з'являється почуття спраги, артеріальний тиск падає, пульс частий слабкого наповнення, виступає холодний піт. При смертельних інтоксикаціях летальний результат настає, як правило, на 2—7- добу. Для несмертельного отруєння рициною характерно затяжний перебіг, що проявляється гіпертермією, гіподинамією, загальмованістю, слабкістю.

Пил, що утворюється при переробці рицини й інших рослин, що містять токсичні лектини, може викликати кон'юнктивіт, гострий риніт, фарингіт, хронічне запалення бронхів.

Характерною є алергійна дія рицину. Люди, які один раз піддалися дії пилу, що містить рицин, стають чутливим до незначних кількостей токсиканту.

Механізм токсичної дії

Усю сукупність токсичних процесів, що розвиваються при ураженні рицином, можна пояснити ушкодженням клітин різних органів і тканин. У токсичній дії рицину на клітину можна виділити три періоди: фіксації токсину на мембрані клітини, проникнення в клітину, ушкодження клітини.

Проникнення токсину, що фіксувався на поверхні мембрани, у клітину здійснюється шляхом ендоцитозу. Речовини, що **підсилюють** проникність біологічних мембран у **кілька** раз збільшують цитотоксичну дію рицину. Основною «точкою дії» рицину є рибосоми, у результаті порушується синтез білка в клітині й вона гине.

Тиолові отрути

До тиолових отрут відносять речовини, в основі механізму токсичної дії яких лежить здатність зв'язуватися із сульфгідрильними групами, що входять у структуру великої кількості біологічних молекул, серед яких: структурні білки, ензими, нуклеїнові кислоти, регулятори біологічної активності і т.ін. До числа тиолових отрут насамперед відносять метали: арсен, ртуть, цинк, хром, нікель, кадмій, і їх сполуки.

Сполуки арсену

Арсенвмісні речовини широко використовують в медицині, а також у якості пестицидів (інсектицидів і гербіцидів), осушувачів у виробництві виробів з бавовни, консервантів деревини, харчових добавок у раціон деяких тварин і т.ін.

Неорганічні сполуки арсену

Арсеніт натрію (NaAsO_2)

Токсикокінетика

Близько 90% речовини, що потрапила у шлунково-кишковий тракт, абсорбується. У вигляді аерозолі можливе проникнення арсеніту натрію через легені.

Після надходження в кров речовина доволі швидко перерозподіляється в органи й тканини. У більшості органів вміст металу швидко падає (за 48 год — в 10—60 раз). Виключення становить шкіра, де й через дві доби визначається велика кількість арсену (до 30% від максимального рівня). Висока спорідненість металу до шкіри і її похідних пояснюють великим вмістом сульфгідрильних білків (зокрема кератину), з якими As утворює міцний комплекс.

Виведення As здійснюється головним чином із сечею.

Основні прояви гострої інтоксикації

Гостре пероральне отруєння арсеном супроводжується ураженням шлунково-кишкового тракту, нервової системи, серцево-судинної системи, системи крові, нирок, печінки.

При прийманні через рот великих доз токсиканта розвивається так звана «паралітична форма» отруєння. Уже через кілька хвилин після впливу отрути з'являються нудота, блювота, болі в животі.

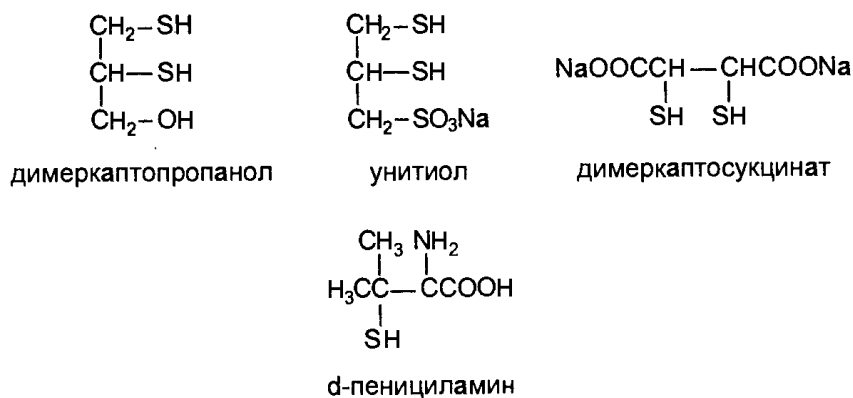
Частіше гостре отруєння характеризується ознаками важкого гастроентериту з поступовим розвитком клінічної картини. Перші симптоми з'являються через півгодини — година після приймання отрути. Якщо арсен міститься у великій кількості їжі, початок захворювання може бути ще більш відстроченим. Картина отруєння, що розвивається, нагадує холеру. Основні симптоми ураження: часниковий присмак або присмак металу в роті, сухість і печіння слизової оболонки губів і порожнини рота, сильна спрага, нудота, дисфагія (неможливість ковтати), болі в животі, блювота.

Механізм токсичної дії сполук арсену

Токсична дія сполук тривалентного арсену, що супроводжується значним порушенням функцій і загибеллю клітин різних органів і тканин, обумовлене їхньою взаємодією із сульфгідрильними групами біологічних молекул. Зокрема, токсиканти активно зв'язуються з ліпоєвою кислотою, що є коензимом пірватоксидазного ферментного комплексу, що регулює перетворення пірвіноградної кислоти.

Специфічні протиотрути сполук арсену

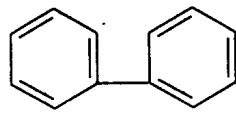
Ще на початку ХХ в. Було встановлено захисну роль глутатиону проти токсичної дії арсеноксиду й арсеніту натрію. Підвищену ефективність в антидотній терапії проявляють дитиольні сполуки — циклічні речовини, що утворюють міцні комплекси, з арсеном. Із препаратів такого типу досить ефективним виявився 2, 3-димеркаптопропанол, синтезований у Великобританії в 1941—1942 рр., що й увійшов у медичну практику за назвою «Британський антилюїзит» (БАЛ).



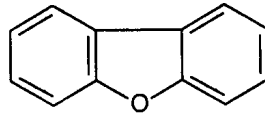
Структури деяких комплексоутворювачів із груп ди- і монотиолів

Токсичні модифікатори пластичного обміну

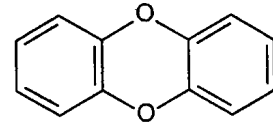
До групи токсичних модифікаторів пластичного обміну належать полігалогеновані ароматичні вуглеводні (ПГВ), галогеновані діоксини, дибензофурані й біфеніли, серед них найбільшу біологічну активність мають діоксин і діоксинподібні речовини.



бифенил



бензофуран



діоксин

Структура основних класів поліциклічних вуглеводнів

Хлоровані сполуки можуть утворюватися при взаємодії хлору з ароматичними вуглеводнями в кисневому середовищі, зокрема, при хлоруванні питної води. До інших джерел надходження ПГВ у навколишнє середовище відносять: термічне розкладання хімічних продуктів за низьких температур, спалювання опадів стічних вод і інших відходів, металообробна й металургійна промисловість, вихлопні гази автомобілів, загоряння електричного устаткування, лісові пожежі, а також виробництво й застосування деяких видів пестицидів, насамперед галогенопохідних феноксиоцтової кислоти.

Різноманітність хімічної структури діоксинів визначається типом галогену (хлор або бром), числом його атомів у молекулі й можливістю ізомерії (положення галогенів у молекулі). У наш час налічується кілька десятків сімейств цих отрут, а загальне число сполук перевищує тисячу.

Діоксини відрізняються надзвичайною стійкістю, накопичуються в об'єктах зовнішнього середовища, організмах тварин, передаються по харчових ланцюгах. У зовнішньому середовищі діоксини абсорбуються на органічних, пилових і аерозольних частках, разносяться повітряними потоками, надходять у водні екосистеми. У донних відкладеннях стоячих водойм можуть зберігатися десятки років. Період напівелімінації із ґрунту становить 1-1,5 року. За іншим даними, цей строк значно більший (близько 10 років), що визначається кліматогеографічними умовами й характером ґрунту. Отрута віднесена до числа «суперекотоксикантів». 2,3,7,8-тетрахлордибензо-пара-діоксин (ТХДД) — найтоксичніший представник групи. Його ефективна доза становить 1 мкг/кг.

Токсикокінетика

Основні шляхи надходження діоксинів в організм — із зараженою їжею й інгаляційно у формі аерозолі. Значна частина токсикантів кумулюється в багатих ліпідами тканинах і насамперед у жировій.

Речовина повільно метаболізує в організмі, в основному в печінці й нирках, при участі P450 залежних оксидаз. Діоксин — один із самих потужних індукторів мікросомальних ферментів. Із цією властивістю речовини пов'язують механізм його токсичної дії на організм. Період напіввиведення 2,3,7,8 — ТХДД у людини становить 2120 днів (за іншим даними — 5-7 років); у пацюків — 30 днів; морської свинки — 30-94; мавпи — 455.

Основні прояви гострої інтоксикації

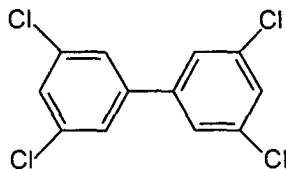
Характерне значне відтермінування у розвитку токсичних ефектів діоксину. Загибель тварин настає через 3 і більш тижнів після внутрішньочеревного введення отрути в летальних дозах. Великі тварини гинуть у більш пізній термін, ніж дрібні. У клінічній картині смертельного ураження спочатку переважають симптоми загальної інтоксикації (виснаження, анорексія, загальне пригнічення, адинамія). Пізніше приєднуються симптоми органоспецифічної патології (ураження печінки, тканин імунотоксичних систем). Характерною ознакою інтоксикації є набряки. Рідина накопичується в підшкірній клітковині спочатку навколо очей, потім набряки поширюються на обличчя, шию, тулуб.

Несприятливою особливістю токсичної дії діоксинів є наявність «відкладених ефектів», коли симптоми ураження розвиваються через рік і більш після впливу отрути.

Діоксин має ембріотоксичну і тератогенну дію.

Поліхлоровані біфеніли (ПХБ)

Поліхлоровані біфеніли (ПХБ) це клас синтетичних хлорвмісних поліциклічних сполук.



Один з ізомерів поліхлорованих біфенілів 3,5,3',5'-тетрахлорбіфеніл.

ПХБ при гострому впливі мають порівняно низьку токсичність.

Середня смертельна доза коливається в інтервалі від 0,5 до 11,3 г/кг залежно від будови ізомеру й виду експериментальної тварини.

ПХБ широко використовувалися при виробництві електроустаткування, зокрема трансформаторів, а також у якості наповнювачів при виробництві барвників і пестицидів, мастильних матеріалів для турбін, для виробництва гідравлічних систем, текстилю, паперу, флуоресцентних ламп, телевізійних приймачів і ін. Широке використання ПХБ було обумовлено їхньою високою термостійкістю, хімічною стабільністю, діелектричними властивостями, що дозволяло застосовувати речовини для виробництва виробів, у яких застосування інших охолодних агентів було сполучено з високою небезпекою вибухів або заpalення.

Токсикокінетика

В організм ПХБ можуть проникати через шкіру, легені й шлунково-кишковий тракт. На виробництві основний спосіб вступу речовин — через шкірні покриви. Потрапивши в кров, речовини швидко накопичуються в печінці й м'язах, звідки потім перерасподіляються в жирову тканину.

Основні прояви гострої інтоксикації

Прояву інтоксикації ПХБ нагадують ефекти, що розвиваються при отруєнні діоксинами.

Механізм токсичної дії полігалогенизованих ароматичних вуглеводнів

Токсична дія полігалогенизованих ароматичних вуглеводнів у зв'язують із них надзвичайно високою активністю як індукторів ферментів гладкого ендоплазматичного ретикула печінки, бруньок, легенів, шкіри й інших органів (микросомальних ферментів), що участвующих у метаболізмі чужорідних сполук і деяких ендогенних речовин. 2,3,7,8-тетрахлордибензо-пара-діоксин (ТХДД) — самий токсичний представник групи. Його ефективна доза становить 1 мкг/кг. Його ефективна доза становить 1 мкг/кг маси (у переважній більшості випадків інші ксенобиотики проявляють властивості індукторів даної групи ензимів, діючи у значно більших дозах — більш 10 мг/кг).

Антидоти токсичної дії полігалогенованих ароматичних вуглеводнів відсутні.

Запитання і завдання для самоконтролю.

1. Особливості ураження речовинами цитотоксичної дії.
2. Класифікація отруйних речовин цитотоксичної дії.
3. Характеристика цитотоксикантів - інгібіторів синтезу білка й клітинного поділу, що утворюють аддукти із ДНК. (іприт) Порушення на стадії реплікації.
4. Прояви інтоксикації від дії іпритів.
5. Характеристика цитотоксикантів - інгібіторів синтезу білка й клітинного поділу, що не утворюють аддукти із ДНК. (рицин).
6. Механізм дії тиолових отрут на прикладі сполук арсену.
7. Прояви інтоксикації від дії сполук арсену.
8. Особливість дії токсичних модифікаторів пластичного обміну.
9. Прояви інтоксикації модифікаторами пластичного обміну.

Отруйні речовини нейротоксичної дії

Нейротоксичність — це здатність хімічних речовин, діючи на організм, викликати порушення структури й/або функціонування нервової системи.

До числа нейротоксикантів відносять речовини, для яких поріг чутливості нервової системи суттєво нижче, ніж для інших органів і тканин.

За механізмом дії нейротоксиканти можна розділити на дві групи:

- ♦ що викликають переважно функціональні порушення з боку центрального й периферичного відділів нервової системи.
- ♦ що викликають органічні ушкодження нервової системи.

Речовини першої групи навіть при смертельних гострих отруєннях не викликають видимих змін нервової тканини. Для речовин другої групи, характерно токсична дія, що супроводжується насамперед деструктивними змінами у відділах ЦНС і ПНС.

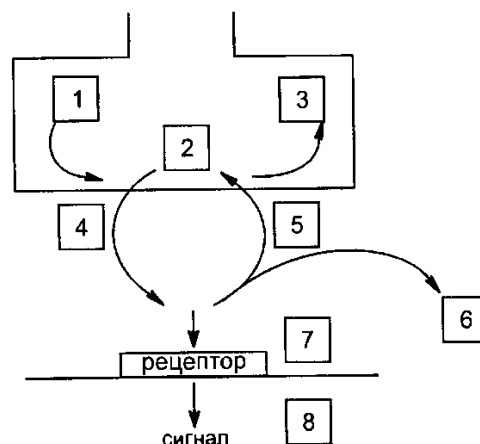
Токсиканти, що викликають функціональні порушення з боку нервової системи

Представники розглянутої групи вибірково ушкоджують механізми проведення й передачі нервового імпульсу.

Поширення сигналу по нервовому волокну має електричну природу. Досягши нервового закінчення (пресинаптичні структури), електричний сигнал викликає вивільнення хімічної речовини (нейромедіатора), який, дифундуючи через простір, що відокремлює нервові закінчення від поверхні іннервованої клітини (синаптичну щілину), діє на селективні рецептори (постсинаптичні) і викликає їхнє збудження або гальмування.

Механізми дії токсикантів на передачу нервового імпульсу в синапсах:

- вплив на синтез, зберігання, вивільнення й зворотне захоплення нейромедіатора;
- безпосередня дія на селективні рецептори;
- зміна спорідненості рецепторних структур до нейромедіаторів;
- зміна швидкості синтезу, руйнування й розподілу рецепторів у тканинах;
- модифікація стану механізмів сполучення між рецептором і ефекторною системою клітин.



Місця дії токсикантів на синапс.

Схема етапів дії нейромедіатора, впливаючи на які токсикант може ініціювати токсичний процес:

1 — синтез; 2 — зберігання; 3 — метаболізм; 4 — виділення; 5 — зворотне захоплення; 6 — руйнування; 7 — рецептор; 8 — механізм проведення сигналу.

Серед отруйних і високотоксичних речовин (ОВТР), що відносять до числа нейротоксикантів, які викликають переважно функціональні порушення нервової системи, можна виділити дві основні групи:

2. Нервово-паралітичної дії.
3. Психодислептичної дії.

Токсиканти нервово-паралітичної дії

До числа ОВТР нервово-паралітичної дії можна віднести:

1. Фосфорорганічні сполуки (карбофос, дихлофос і ін.).
2. Похідні карбамінової кислоти.
3. Біциклофосфати
4. Похідні гідразину (гідразин, диметилгідразин і т.д.).
5. Складні гетероциклічні сполуки (тетродотоксин, сакситоксин і ін.).
6. Білкові токсини (ботулотоксин, тетанотоксин).

ОВТР нервово-паралітичної дії різняться особливостями токсичної дії. Частина речовин, при важких інтоксикаціях викликають розвиток судомного синдрому, кому й загибель потерпілого від зупинки дихання й серцевої діяльності. Інші — насамперед викликають параліч довільної мускулатури, у тому числі й дихальної, і загибель від асфіксії.

Класифікація нервово-паралітичних ОВТР відповідно до особливостей їх токсичної дії на організм:

За основним проявом важкої інтоксикації	За швидкістю формування токсичного процесу
1. Судомної дії:	1. Швидкої дії
ФОС, карбамати,	(прихований період — хвилини):
біциклофосфати, норборнан,	ФОС, карбамати, біциклофосфати, норборнан,
тетанотоксин, гідразиніди	сакситоксин, тетродотоксин, гідразиніди
2. Паралітичної дії:	2. Уповільненого дії
сакситоксин, тетродотоксин,	(прихований період — години - доба):
ботулотоксин	ботулотоксин, тетанотоксин

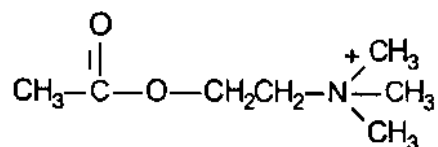
Класифікація нервово-паралітичних ОВТР за механізмом токсичної дії на організм

1. Що діють на холінореактивні синапси	1.1. Інгібітори холінестерази: ФОС, карбамати 1.2. Пресинаптичні блокатори вивільнення ацетилхоліну: ботулотоксин
2. Що діють на ГМК-реактивні синапси	2.1. Інгібітори синтезу ГАМК: похідні гідразину 2.2. Антагоністи ГАМК (ГМК-літики): біциклофосфати, норборнан 2.3. Пресинаптичні блокатори вивільнення ГАМК: тетанотоксин,
3. Блокатори Na ⁺ -іонних	тетродотоксин, сакситоксин

Токсиканти судомної дії

Конвульсанти, що діють на холінореактивні синапси

Синаптичні структури, у яких медіаторну функцію виконує ацетилхолін, виявлені як у центральній нервовій системі, так і на периферії.



Структура ацетилхоліну

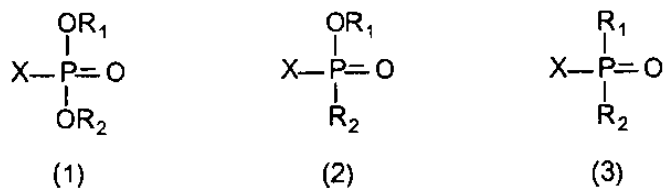
Дія ацетилхоліну на рецептори приводить до посилення проникності постсинаптичних мембран для іонів натрію, що супроводжується деполяризацією мембрани і її збудженням.

Переривання нервового імпульсу здійснюється шляхом гідролізу ацетилхоліну ферментом ацетилхолінестеразою.

Інгібітори холінестерази - фосфорорганічні сполуки

Фосфорорганічні сполуки знайшли застосування як інсектициди (хлорофос, карбофос, фосдрин, лептофос і ін.), лікарські препарати (фосфакол, армін і т.д.).

ФОС — токсичні сполуки п'ятивалентного фосфору мають наступну структуру: похідні кислот фосфорної (1), алкілфосфонової (2) і диалкілфосфінової (3) кислот.



Фосфор за допомогою подвійного зв'язку з'єднаний з атомом кисню або сульфуру; двома зв'язками — з алкіл-, алкокси-, арил-, моно- або диалкіламіногрупами і т.д. (R_1 , R_2); п'ята (X) — група, яка відносно легко від'єднується від атома фосфору (F-, -CN-, -OR, -SR і т.д.). За рахунок валентності, що вивільняється при цьому, ФОС і взаємодіють з активними центрами ряду ензимів.

Токсикокінетика

Отруєння відбувається при вдиханні парів і аерозолів, усмоктування отрути у рідкому й аерозольному стані через шкіру, слизову оболонку очі, із зараженою водою або їжею — через слизову оболонку шлунково-кишкового тракту. Високотоксичні ФОС не викликають подразнюючої дії на місці аплікації й проникають в організм практично непомітно. Найвища швидкість проникнення отрути в організм при інгаляції, найменша — при дії через шкіру. Але й при нанесенні на шкіру діючої дози ФОС, резорбція здійснюється протягом декількох хвилин (швидкість залежить від будови токсиканта).

Потрапивши в кров, ФОС неспецифічно зв'язуються з мембранами клітин ендотелію судин, еритроцитів, білками плазми крові. За рахунок цього частина токсикантів вилучається з токсикодинамічного процесу. Специфічно взаємодіють речовини з активним центром карбоксилестерази-гідролази, яка присутня у плазмі крові, людини. Ця взаємодія відіграє істотну роль в елімінації ФОС.

Розподіл речовин в організмі й швидкість елімінації визначаються наявністю або відсутністю в молекулі ФОС заряджених угруповань, здатністю зв'язуватися зі структурними елементами крові й тканин, інтенсивністю метаболічних перетворень. Незаряджені молекули, до яких належать практично всі високотоксичні ФОС, у тому числі всі ОР, легко проникають через гематоенцефалічний бар'єр і виявляють токсичну дію, як у центральній нервовій системі, так і на периферії. Заряджені сполуки, що містять, наприклад, амонієві, сульфонієві угруповання, мають практично тільки периферичну дію.

Основні прояви інтоксикації

При інгаляції ФОС смерть може настати протягом 1—10 хв після впливу. У випадку вступу ОВТР із зараженою їжею симптоми інтоксикації розвиваються протягом 0,5 ч. Резорбція з поверхні шкіри діючої дози високотоксичних речовин відбувається протягом 1—10 хв, однак прихований період може тривати протягом 0,5—2 ч.

ФОС виявляють місцеву й резорбтивну дію.

Місцева дія проявляється функціональними змінами органів на місці аплікації: виникненням міозу¹⁰ і гіперемії кон'юнктиви при контакті отрути зі слизовою оболонкою ока; гіперемією слизової оболонки носа й ринореєю — при проникненні ФОС інгаляційним шляхом; нудотою, блювотою, спастичними болями в області живота — при потраплянні отрути усередину; фибриляцією підлягаючих м'язових груп, пілоерекцією¹¹ і виділенням крапельок поту на зараженій ділянці шкіри. Однак усі явища нетривалі й в остаточному підсумку не визначають тяжкості інтоксикації.

Резорбтивна дія ФОС завжди супроводжується порушеннями з боку ЦНС, життєво важливих органів і систем: дихальної, серцево-судинної, а також шлунково-кишкового тракту й ін. Тривалість цих порушень і ступінь їх виразності залежать від кількості отрути, що потрапила в організм, і певною мірою, — від шляхів проникнення.

Механізм токсичної дії

Як вказувалося, практично всі ефекти, що виявляються на початкових етапах розвитку інтоксикації ФОС, можуть бути пояснені явищем гіперактивації холінергічних механізмів передачі нервового імпульсу в ЦНС і на периферії. В основі феномена, як установлено, лежить здатність токсикантів пригнічувати активність ацетилхолінестерази, а також деякі інші механізми дії на холінергічні структури, зокрема, безпосередню взаємодію з холінорецепторами, що супроводжується прямим холіноміметичним ефектом і підвищенням чутливості холінорецепторів до ацетилхоліну й холіноміметикам які не гідролізуються (холіноенсибілізуюча дія).

Нехолінергічні механізми токсичної дії. Крім дії на холінореактивні структури, ФОС у високих дозах безпосередньо ушкоджують клітини різних органів і тканин (нервової системи, печінки, нирок, системи крові і т.д.), в основі цього впливу лежать загальні механізми цитотоксичності: порушення енергетичного обміну клітини; порушення гомеостазу внутрішньоклітинного кальцію; активація вільнорадикальних процесів у клітині; ушкодження клітинних мембран. Чим менш токсична ФОС, тим більша роль зазначених механізмів у розвитку проявів важкого

¹⁰ міоз - звуження зіниць

¹¹ пілоерекція - скорочення м'язів фолікулів, що піднімає волоски на тілі

При резорбції гідразину до проявів місцевої дії токсиканту додаються ознаки ураження ЦНС, крові, печінки й нирок. Симптоматика отруєння розвивається через 30—90 хв від початку впливу.

Характерним проявом інтоксикації є метгемоглобінемія, гемоліз (метгемоглобінутворення більш характерне для арильних похідних гідразину, наприклад фенілгідразину). Максимум зниження вмісту еритроцитів у крові припадає на 10 добу.

Проявом гострої інтоксикації гідрaziном, що досить часто зустрічається, є відтерміноване в часі ураження печінки й нирок у формі гострого токсичного гепатиту й токсичної нефропатії. Зміни з боку внутрішніх органів розвиваються через 48 і більш годин після надходження отрути в організм.

Механізм токсичної дії

Основними механізмами, що лежать в основі токсичної дії гідразину і його похідних на ЦНС, є:

- 4) зниження вмісту піридоксальфосфату в тканинах мозку;
- 5) інактивація ферментів, кофактором яких є піридоксальфосфат, і зокрема, ензимів, що беруть участь у метаболізмі ГАМК;
- 6) зниження вмісту ГАМК і, як наслідок цього, пригнічення гальмівних процесів у ЦНС;
- 7) зниження активності моноаміноксидази (МАО) і підвищення вмісту біогенних амінів (норадреналіну, дофаміну, серотоніну) у ЦНС.

1.1.2. Токсиканти паралітичної дії

Пресинаптичні блокатори вивільнення ацетилхоліну. *Ботулотоксин*

Ботулотоксин — білок, який продукується мікроорганізмами *Clostridium botulinum*. Ці бактерії здатні розмножуватися в білковому середовищі в анаеробних умовах, і продукований ними екзотоксин часом є причиною масових отруєнь, при використанні в їжу зіпсованих консервів, копченостей, грибів і т.д. (ботулізм). Уперше випадок ботулізму був зареєстрований в 1735 р. Перший опис спалаху масового отруєння, обумовленого споживанням контамінованої кров'яної ковбаси, було зроблено в Німеччині в 1793 р. Назва — ботулізм, походить від латинського слова *botulus* — ковбаса (термін уперше використаний для позначення захворювання в ХІХ в.).

Фізико-хімічні властивості. Токсичність

Ботулотоксин являє собою протеїн з молекулярною масою 150000 дальтон, що складається із двох субодиниць (МВ 100000 50000), з'єднаних дисульфідними зв'язками. Токсин виділений у кристалічній формі. У водних розчинах частково гідролізується; стійкий до кип'ятіння протягом години.

Речовина проникає в організм через шлунково-кишковий тракт із зараженою водою і їжею, а при застосуванні його у вигляді аерозолі — через органи дихання й поранену поверхню. Смертельна доза токсину для людини при аліментарному способі впливу становить близько 50 нг/кг маси. При застосуванні у формі аерозолі середньосмертельна токсодоза (L_{ct50}) — $2 \cdot 10^{-5}$ – $5 \cdot 10^{-5}$ г·хв/м³. Найбільшу токсичність ботулотоксин має при потраплянні в організм через рани (LD_{50} менш 1 нг/кг).

Токсикокинетика

У травному тракті ботулотоксин не руйнується протеолітичними ферментами й всмоктується через слизові оболонки шлунку й кишечника. При інгаляції аерозолі речовина проникає в дихальні шляхи й адсорбується на поверхні слизової оболонки бронхів, бронхіол і альвеолоцитів, де також відбувається його усмоктування. Оскільки молекулярна маса токсину велика, швидкість резорбції мала. Механізми проникнення цього білкового токсину через неушкоджені слизові оболонки не з'ясовані.

Циркулюючий у крові токсин поступово руйнується протеазами плазми. Точний час знаходження молекули токсину в крові не відомий.

Прихований період інтоксикації становить від декількох годин до доби й більш (частіше до 36 ч). Тривалість періоду залежить від шляху надходження токсину в організм, дози, що подіяла. Найменш тривалий прихований період при потраплянні речовини на рану. Основним проявом інтоксикації є параліч попереочно-смугастої мускулатури, що поступово розвивається. Процес починається із групи м'язів, які рухають оком (диплопія¹², ністагм¹³). Ранньою ознакою отруєння є птоз повік¹⁴. Пізніше приєднується параліч м'язів глотки, стравоходу (порушення ковтання), гортані (осиплість голосу, афонія), Іноді лише на 10 добу і в більш пізній термін може настати смерть від паралічу дихальної мускулатури й асфіксії (при важких ураженнях на 3~5-й день захворювання). Розладів чутливості при ураженні ботулотоксином не буває. Свідомість у потерпілого зберігається повністю на весь період інтоксикації.

Механізм токсичної дії

Ботулотоксин діє на різні структурно-анатомічні утворення периферичної нервової системи: нервово-м'язовий синапс, нервові закінчення прегангліонарних нейронів і парасимпатичних постгангліонарних нейронів. Токсини вибірково блокують вивільнення ацетилхоліну в цих структурах. Найбільш уразливими є нервово-м'язові синапси.

Токсиканти психодислептичної дії

Психодислептичним називається токсична дія хімічних речовин, що супроводжується порушенням процесів сприйняття, емоцій, пам'яті, навчання, мислення й формуванням стану, що характеризується неадекватною поведінкою особистості у відповідь на зовнішні подразники.

Відомі речовини, для яких психодислептичний ефект є основним у профілі їх біологічної активності. Кількість такої речовини, що робить людину повністю недієздатною, у сотні — тисячі разів менше тієї, яка пригнічує свідомість або викликає соматичні розлади. Такі речовини іноді називають психодислептиками, психотоміметиками, психогениками, психоделіками, підкреслюючи їх особливу здатність псувати функції вищої нервової діяльності.

Ознаки важкого ураження психодислептиками досить однотипні. Напроти, картина легкого й середнього ступеня важкості отруєння характеризується значною поліморфністю й навіть при впливі однакової сполуки ефекти, що розвиваються, суттєво залежать від індивідуальних особливостей людини й ситуації, на тлі якої відбулося ураження. Спостереження показують, що можна виділити кілька типових варіантів перебігу інтоксикації які покладені в основу класифікації за особливістю формування токсичних процесів:

1. Ейфоріогени: Δ-тетрагідроканабінол, фентаніл, клонітазен і ін.

Ейфорія - форма хворобливо-підвищеного настрою, що характеризується благодушністю, безтурботним блаженством, станом тихої радості. Для ейфорії не характерне підвищення рухової й інтелектуальної активності, навпаки, може спостерігатися уповільнення розумової діяльності

¹² **диплопія** – подвоєння видимих предметів

¹³ **ністагм** – мимовільне коливання очного яблука високої частоти

¹⁴ **птоз повік** - опущення верхнього повіка

2. Галюциногени: диетиламід лізергінової кислоти (ДЛК), псилоцин, псилоцибін, буфотенін, мескалін і ін. **Галюцинації** –розлади сприйняття, за яких людина внаслідок порушень психічної діяльності бачить, чує те, чого у реальній дійсності не існує. Галюцинації підрозділяються по органах почуттів, можуть бути й комбінованими.

3. Деліріогени. Делірій (лат. delirium — божевілля, марення) — психічний розлад, що протікає з порушенням свідомості (від затьмареного стану до коми). Характеризується наявністю дійсних, переважно зорових, галюцинацій ілюзій, і, як наслідок, — вторинним маренням; наявністю емоційно афективних порушень, сенсопатіями, утрудненим орієнтуванням у навколишньому світі, дезорієнтацією в часі. При цьому зберігаються усвідомлення власної особистості й небезпек.

1.2.1. Галюциногени

Галюциногенами називають речовини, у клінічній картині отруєння якими переважають порушення сприйняття у формі ілюзій і галюцинацій, при цьому потерпілі, як правило, не втрачають контакт із навколишніми. Характерною рисою інтоксикації галюциногенами є відсутність амнезії на пережиті події.

Більшість галюциногенів - речовини тваринного й рослинного походження, використовувані людиною із прадавніх часів для самоотруєння із ритуальними цілями. Деякі токсиканти й сьогодні використовуються наркоманами. 3-4 щоденних приймання речовин приводить до розвитку толерантності, яка, однак, швидко проходить.

Диетиламід лізергінової кислоти (ДЛК)

Психодислептичні властивості ДЛК стали відомі 1943 р. Альберт Хофман, що працював у лабораторії Штоля в Базелі, випадково прийняв незначну кількість речовини усередину, після випадкової абсорбції речовини через на кінчику пальця.. У результаті розвилася інтоксикація, що супроводжувалася порушенням психіки.

Фізико-хімічні властивості. Токсичність

ДЛК — білий кристалічний порошок без запаху. Плавиться при температурі 83° С із розкладанням. Не летучий. Погано розчинний у воді, розчиняється в органічних розчинниках. Деякі солі ДЛК добре розчинні у воді.

Летальна доза для мишей — 50 мг/кг, для пацюків — 15 мг/кг. При прийманні речовини усередину людиною в дозі 0,005 мг/кг розвиваються виражені психози. У якості граничної дози називають 0,0002—0,0003 мг/кг.

1.2.2. Деліріогени

Делірій здатні викликати всі речовини, що мають центральну холінолітичну активність. Здавна відомі випадки отруєнь блекотою, дурманом, беладоною — рослинами, що містять алкалоїди атропін і скополамін.

Поряд із «класичними» холінолітиками, подібну клінічну картину ураження можуть викликати лікарські препарати із групи нейролептиків (похідні фенотіазіну) і деякі трицикличні антидепресанти (фторацизін і ін.), які у високих дозах проявляють властивості холінолітиків.

Основними проявами делірію є:

7. занепокоєння;
8. порушення оцінки свого стану;
9. сплутаність свідомості;
10. галюцинації;
11. марення;
12. порушення контакту з навколишніми;
13. порушення координації рухів;
14. гіперрефлексія;
15. гіпертермія;

Токсиканти, що викликають органічні ушкодження нервової системи

В основі токсичної дії речовин даної групи лежать порушення пластичного обміну в нервовій системі, що супроводжуються її структурно-морфологічними змінами. Механізми дії токсикантів, завдяки яким вони викликають порушення, різноманітні й маловивчені. Прояви токсичного процесу часто залежать не стільки від механізму дії речовин, скільки від анатомічного утворення, на який вони подіяли, тобто особливостей їх токсикокінетики. Характерною рисою ураження є повільний, поступовий розвиток, що часто прогресує й після припинення дії токсиканта. Наслідком гострої інтоксикації частіше є довгостроково поточний, хронічний патологічний процес, інвалідизація уражених, а не їхня загибель у гострій фазі інтоксикації. Перераховані особливості зближують речовини розглянутої групи з ОБТР цитотоксичної дії. Їхня відмінна риса — надзвичайно висока спорідненість до нервової системи.

До речовин, що викликають органічні ушкодження структур центрального й периферичного відділів нервової системи, відносяться деякі метали й металорганічні сполуки (талій, тетраетилсвинець і ін.).

Талій

Фізико-хімічні властивості. Токсичність

Талій кристалічний, біло-блакитний метал. У своїх сполуках зустрічається в одно- і тривалентній формі. На повітрі окиснюється, покриваючись плівкою коричнево-чорного оксиду. Талій високоактивний елемент, розчинний у кислотах. Розчинені у воді солі утворюють, безбарвні, позбавлені запаху і смаку розчини. Найпоширеніша сполука — сульфат талію.

Талій — сильний токсикант, що вражає центральну й периферичну нервову систему, шлунково-кишковий тракт, нирки, шкіру і її придатки. Він небезпечний при гострому, підгострому і хронічному впливі. Похідні одновалентного талію більш токсичні, ніж тривалентного. LD₅₀ сульфату талію для мишей становить 35 мг/кг, хлориду талію — 24 мг/кг. Не смертельні, але такі, що викликають важкі порушення з боку нервової системи дози в десятки раз менші. Токсичність металу для людини значно вище, чим для гризунів.

Джерела. Виробництво. Використання

Метал був відкритий в 1861 р. Вільямом Крукесом. Його висока токсичність була виявлена вже в 1863 р.

Талій добувають із металвмісної руди, а також у якості побічного продукту при одержанні кадмію, свинцю, цинку. У розвинених країнах основні області споживання талію — це виробництво електроніки, фотоелектричних елементів, ламп, сцинтиляційних лічильників. Талій також застосовують для виготовлення оптичних лінз, барвників, як каталізатор у хімічному синтезі, у виробництві штучних ювелірних виробів.

Механізм токсичної дії

В основі токсичної дії талію лежить його здатність ушкоджувати клітинні структури, у яких він накопичується (цитотоксичність). Механізм дії вивчений недостатньо. Як і інші метали, речовина може вступати у взаємодію із численними ендogenousними лігандами, порушуючи властивості біомолекул. Деяке значення має утворення хімічних зв'язків з низькомолекулярними речовинами, наприклад цистеїном. За рахунок цієї взаємодії талій накопичується в клітинах шкіри, її придатках і викликаючи їхнє ураження. Однак можна припустити, що основними молекулами - мішенями є структурні білки, каталітичні центри ферментів, транспортні системи біомембран.

Тетраетилсвинець (ТЕС)

З 1923 р. ТЕС застосовують у якості антидетонатора. У чистому виді речовина не використовується, а йде на приготування етилової рідини, яку додають до різних сортів бензину з метою поліпшення їх експлуатаційних властивостей. За останні десятиліття виробництво речовини безупинно зростає. Значна частина пального, що витрачається в усьому світі із добавкою тетраетилсвинцю.

Фізико-хімічні властивості. Токсичність

Тетраетилсвинець (ТЕС) — $Pb(C_2H_5)_4$ — металорганічна сполука, у якій атом свинцю ковалентно зв'язаний із чотирма етильними радикалами. Це масляниста рідина, практично не розчинна у воді, але, що добре розчиняється в жирах і органічних розчинниках, легко проникає через одяг, взуття, сорбується штукатуркою, бетоном, деревиною. ТЕС летучий, і при $20^\circ C$ насичене його парою повітря містить понад 5 г/м^3 речовини. Пара в 11,2 рази важче повітря. У малих концентраціях має ароматичний, солодкуватий запах; у високих — різкий, неприємний. Утворює зони стійкого хімічного зараження. Дегазація ТЕС, здійснюється розчинами хлористого водню в дихлоретані. Лабораторний посуд дегазують бромною водою або розчинами хлорного вапна. Средньосмертельна концентрація для пацюків при внутрішньочеревному способі введення становить близько 10 мг/кг маси. Несмертельні ураження, що супроводжуються важкими й стійкими порушеннями функцій нервової системи, розвиваються при дії речовини в значно менших дозах. Люди більш чутливі до дії токсиканта, ніж експериментальні тварини. Отруєння людей спостерігалися при інгаляції парою ТЕС у концентрації близько $0,0015 \text{ г/м}^3$.

Токсикокінетика

Речовина може проникати в організм інгаляційно, через рот і через неушкоджену шкіру. Протягом 3~4 діб ТЕС у незміненому виді виявляється в крові й тканинах. Легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр у мозок. Поступово в результаті метаболізму в печінці й інших органах ТЕС перетворюється в триетилсвинець, з утворенням якого й пов'язують розвиток

патології. Триетилсвинець тривалий час (до 20 діб) визначається в крові, поступово локалізуючись у печінці й ЦНС. Надалі речовина руйнується до неорганічного свинцю, який частково відкладається в тканинах, а частково виводиться із сечею й калом.

Основні прояви інтоксикації

Речовина не виявляє місцевої дії. Симптоми резорбтивної дії речовини з'являються після прихованого періоду, що триває від 10 год до 10 діб (частіше до 2 діб). В основі гострого токсичного процесу лежать порушення функцій ЦНС, головним проявом яких є гострий інтоксикаційний психоз.

Розрізняють блискавичну (розвивається при дії надзвичайно високих доз ТЕС) і затяжну форми гострого отруєння..

У початковому періоді потерпілі скаржаться на слабкість, швидку стомлюваність, головний біль, втрату апетиту, посилену слинотечу, розлади сну. Пізніше додаються артралгії¹⁵, міалгії¹⁶, в області грудей і живота. Характерні вегетативні порушення, такі як підвищена салівація, потовиділення і т.д. Ранніми об'єктивними ознаками отруєння є гіпотонія (артеріальний тиск до 80/40 мм рт. ст.), брадикардія (до 40 уд/хв) і гіпотермія (до 35° С). У ряді випадків ці порушення можуть бути довгостроковими зберігатися (тижні) і бути єдиними ознаками ураження.

Механізм токсичної дії

ТЕС має пряму цитотоксичну дію на нервові клітини, викликаючи їх ушкодження аж до некробіозу й некрозу. Більшою мірою ушкоджуються структури мозку, у яких речовина переважно накопичується. Загибель нервових клітин лежить в основі органічного синдрому ураження мозку. Механізм цитотоксичності ТЕС до кінця не з'ясований. Вважають, що в основі процесу лежить порушення пластичного обміну в клітинах, обумовлене ковалентним зв'язуванням свинцю з біомолекулами, до складу яких входять аміно-, карбокси-, імідазол-, фосфатні й SH-групи. Результатом такої взаємодії є денатурація молекул, порушення їх властивостей і функцій. Свинець, що вивільнився у нервових клітинах, у результаті метаболічних перетворень, конкурує тут із двовалентними металами, такими як Ca^{2+} і Zn^{2+} . У результаті пригнічується активність великого числа іон-залежних ензимів (аденілатциклази, Na-K-АТФази і т.д.), порушується синтез білка в клітинах, ушкоджуються процеси, що проходять у мітохондріях.

Запитання для самоконтролю.

1. Класифікація отруйних речовин нейротоксичної дії.
2. Механізм передачі нервового імпульсу.
3. Механізми дії токсикантів на передачу нервового імпульсу в синапсах.
4. Класифікація токсикантів нервово-паралітичної дії.

¹⁵ артралгія – болі у суглобах

¹⁶ міалгія – болі м'язів

5. Ознаки отруєння та особливість дії токсикантів судомної дії.(ацетилхолінові, ГМК рецептори)
6. Ознаки отруєння та особливість дії токсикантів паралітичної дії (ботулотоксин).
7. Класифікація токсикантів психодислептичної дії.
8. Ознаки отруєння ейфоріогенами, галюциногенами, деліріогенами.
9. Характеристика токсикантів, що викликають органічні пошкодження нервової системи.

Ксенобіотичний профіль середовища і його формування

Із усіх хімічних речовин у навколишньому середовищі для живих організмів мають значення лише речовини, що є біодоступними.

Біодоступність - здатність речовини (молекули) взаємодіяти з живими організмами немеханічним шляхом. Як правило, це сполуки, що перебувають у газоподібним або рідкому стані, у формі водних розчинів, адсорбовані на частках ґрунту й різних поверхнях, тверді речовини, але у вигляді дрібно-дисперсного пилу (розмір часток менш 50 мкм). Біодоступність не ідентична токсичності. Більша частина біодоступних сполук необхідна живим організмам для процесів метаболізму, і споживається організмами в якості ресурсів середовища проживання. Інша частина, надходячи в організм тварин і рослин, не використовуються ними як джерело енергії, але, діючи в достатніх дозах і концентраціях, здатна змінити перебіг нормальних фізіологічних процесів. Такі сполуки називаються чужорідними або ксенобіотиками (від гречок. «xenos» - чужий «bios» -життя).

Сукупність чужорідних речовин, що знаходяться в навколишньому середовищі (воді, ґрунті, повітрі й живих організмах) у формі (агрегатному стані), що дозволяє їм вступати в хімічну й фізико-хімічну взаємодію з біологічними об'єктами екосистеми становлять **ксенобіотичний профіль** навколишнього середовища.

Ксенобіотичний профіль поряд із температурою, освітленістю, вологістю, є одним з найважливіших екологічних факторів. Він, як і будь-який інший фактор, може бути описаний якісними й кількісними характеристиками. Особливістю ксенобіотичного профілю є те, що при його оцінці необхідно враховувати хімічний склад не тільки навколишнього абіотичного середовища, але й ксенобіотики, що знаходяться в органах і тканинах живих істот, оскільки всі вони рано чи пізно споживаються іншими організмами (тобто є біодоступними). Хімічні речовини, фіксовані у твердих і нерозчинних у воді об'єктах (скельні породи, тверді промислові вироби, скло, пластмаса й ін.), не є біодоступними. Але їх необхідно розглядати в якості потенційних джерел формування ксенобіотичного профілю.

Ксенобіотичний профіль середовища, що сформувався в ході еволюції, називають природним ксенобіотичним профілем.

Природні катастрофи, господарська діяльність людини, змінюють природний ксенобіотичний профіль. Хімічні речовини, що накопичуються в середовищі у невластивих кількостях, що й змінюють природний ксенобіотичний профіль називають **екополютантами** (забруднювачами).

Екополютант, що перебуває в навколишньому середовищі в кількості, достатній для ініціації токсичного процесу (на будь-якому рівні організації живої матерії), називається **екотоксикантом**.

У реальних умовах на біоценоз¹⁷ діє весь ксенобіотичний профіль середовища, впливаючи на біологічну активність окремого полютанта.

1. Формування ксенобіотичного профілю

Джерела надходження екополютантів у середовище поділяють на природні і антропогенні.

До природних джерел біодоступних ксенобіотиків, за даними ВОЗ (1992), відносять: частки пилу, які переносяться вітром, аерозоль морської солі, продукти вулканічної діяльності, хімічні сполуки, що утворюються при лісових пожежах, біогенні частки.

У період дозрівання спорангіїв мохів і папоротей, цвітіння вищих рослин, особливо вітрозапильюємих, у приземних шарах повітря може знаходитись значна кількість спор і пилку рослин. Багато хто з них мають алергенні властивості й здатні викликати в людей різні алергійні захворювання, які в цьому випадку називаються полінозами.

2. Персистування й трансформація екополютантів у середовищі

Речовини, що виявляються резистентними до процесів руйнування й, внаслідок цього, довгостроково персистуючі у навколишньому середовищі, як правило, є потенційно небезпечними екотоксикантами. До речовин, довгостроково персистуючих у навколишньому середовищі, відносять важкі метали, поліциклічні полігалогеновані вуглеводні (поліхлоровані дибензодіоксини й дибензофурані, поліхлоровані біфеніли), деякі хлорорганічні пестициди (ДДТ, гексахлоран, алдрін).

Таблиця 1. Період напівруйнування деяких ксенобіотиків у навколишньому середовищі

Екополютант	Період напівруйнування	Середовище перебування
ДДТ	10 років	Ґрунт
ТХДТ	9 років	Ґрунт
Атразин	25 місяців	Вода (Рн=7.0)
Фенантрен	138 днів	Ґрунт
Карбофуран	45 днів	Вода (рН=7.0)
Фосфорилтіох оліни	21 день	Ґрунт (t +15° С)
Іприт	7 днів	Ґрунт (t +15° С)
Зарин	4 години	Ґрунт (t +15° С)

¹⁷ **Біоцено́з** (від біо- та грец. *κοινός* — спільний) — сукупність рослин, тварин і мікроорганізмів, що населяють певну ділянку суші або водоймища і характеризуються певними відносинами як між собою, так і з абіотичними факторами середовища

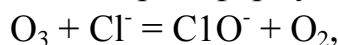
Переважає більшість речовин зазнають у навколишньому середовищі різних перетворень - трансформації. Розрізняють абіотичну й біотичну трансформацію.

1. **Абіотична трансформація** – процеси, що відбуваються в абіотичному компоненті екосистеми. Як правило, йдуть із малою швидкістю. Основними процесами є *фотоліз, гідроліз, окиснення*.

Фотоліз. Світло, особливо ультрафіолетові промені, здатні руйнувати хімічні зв'язки й, тим самим, викликати деградацію хімічних речовин. Фотоліз проходить головним чином в атмосфері, на поверхні ґрунту й води. Швидкість фотолізу залежить від інтенсивності світла й здатності речовини його поглинати. Ненасичені ароматичні сполуки, наприклад поліциклічні ароматичні вуглеводні (ПАВ), найбільш чутливі до фотолізу, тому що активно поглинають енергію світла.

Одним із прикладів фотолізу є взаємодія хлору з молекулами озону, наслідком якого стає руйнування озонового шару. Хлор, що попадає у повітря навіть у невеликих кількостях, може вплинути на концентрацію озону у верхніх шарах атмосфери. Основним джерелом хлору в атмосфері вважають фреони — фтор- та фторхлорвуглеводні, широко використовувані в якості холодильних агентів. Молекули фреонів відрізняються стійкістю й здатні практично без змін переноситися з атмосферними масами на величезні відстані. На висотах 15—25 км (зона максимального змісту озону) вони зазнають впливу ультрафіолетових променів і розпадаються з утворенням атомарного хлору.

Атомарний хлор реагує з озоном і трансформує його у звичайний кисень:



Монооксид хлору, що утворився при взаємодії з атомами кисню й відновлює хлор. Атоми хлору, що вивільняються, знову реагують із озоном, викликаючи ланцюгову реакцію.

Світло прискорює й інші процеси деградації речовин: гідроліз і окиснення.

У результаті перетворень хімічних речовин у навколишньому середовищі утворюються нові речовини. При цьому їх токсичність іноді може бути вище, чим у вихідного агента. Наприклад, у результаті фотоокиснення паратіону може утворюватися параоксон. Токсичність останнього для ссавців у кілька десятків раз вища, чим у вихідної речовини (рис.1).

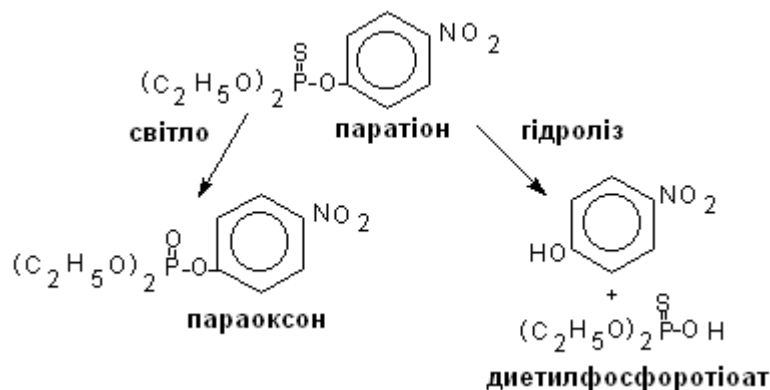


Рис 1. Абіотичне перетворення паратіону у навколишньому середовищі

Фотохімічні перетворення у навколишньому середовищі 2,4, 5-трихлорфеноксиоцтової кислоти, відомого гербіциду, може призводити до

утворення небезпечного екополютанта ТХДД. Багато пестицидів (диалкілтиокарбамати, тиокарбамоїлдисульфід, солі феноксиоцтової кислоти) яка легко сполучається із нітритами в кислому середовищі ґрунтів. Нітросполки, що утворюються при цьому, розглядаються, як можливі канцерогени.

Гідроліз. Вода, особливо при нагріванні, швидко руйнує багато речовин. Ефірні зв'язки, у молекулах фосфорорганічних сполук, чутливі до дії води, чим визначається помірна стійкість цих сполук у навколишньому середовищі. Швидкість гідролізу також сильно залежить від рН.

Абіотичні процеси трансформації найчастіше сполучені з біотичними процесами.

2. Біотична трансформація – протікає з відносно високою швидкістю, прискорення забезпечують живі організми - головним чином бактерії й гриби, які використовують ксенобіотики як поживні речовини. Процес біотичного руйнування йде при участі ензимів. В основі біоперетворень речовин лежать процеси окиснення, гідролізу, дегалогенування, розщеплення циклічних структур молекули, відщиплення алкільних радикалів. Деградація сполуки може завершитися її повним руйнуванням, тобто мінералізацією (утворення води, двоокису карбону, інших простих сполук). Однак, як і у випадку абіотичної трансформації, можливе утворення проміжних продуктів біотрансформації речовин, що мають іноді більш високу токсичність, ніж вихідний агент. Так, перетворення неорганічних сполук ртуті фітопланктоном може призводити до утворення більш токсичних ртутьорганічних сполук, зокрема, метилртуті.

Подібне явище мало місце в Японії на берегах бухти Мінамато в 50 - 60х роках. ртуть, що надходила у воду затоки, зі стоками фабрики з виробництва азотних сполук, трансформувалася в метилртуть, яка сконцентрувалася в тканинах морських організмів і риби, що служила їжею місцевому населенню. У підсумку в людей, що споживали рибу, розвивалося неврологічне захворювання, у новонароджених дітей відзначалися пороки розвитку. Усього було зареєстровано 292 випадки хвороби Мінамато, 62 з них закінчилися загибеллю людей.

Таким чином, процес трансформації речовин у навколишньому середовищі може призводити до утворення більш токсичних речовин, ніж вихідні «летальний синтез».

Процеси елімінації фізичної природи (не пов'язані із руйнуванням). Для цих процесів характерна зміна концентрації ксенобіотиків у середовищі, шляхом їхнього перерозподілу в компонентах середовища. До таких процесів відносять:

а) випаровування і випадіння опадів. Забруднювач із високим тиском парів може легко випаровуватися з води й ґрунту, а потім переміщатися в інші регіони з потоками повітря. Це явище лежить в основі поширення летучих хлорорганічних інсектицидів, таких як ліндан або гексахлорбензол.

Оксиди азоту й сульфур, що перебувають в атмосфері, швидко вимиваються дощами й попадають на ґрунт у вигляді слабких розчинів азотної, азотистої, сульфатної й сульфідної кислот. Поблизу діючого вулкана (або

працюючого підприємства) кислотність дощової води може стати небезпечно високої й придушити ріст і розвиток рослин, водних і ґрунтових тварин.

б) переміщення з потоками атмосфери. Атмосферні потоки постійно циркулюють у межах усієї біосфери, захоплюючи й переносячи частки пилу. Переміщення повітряних мас над поверхнею Землі визначається обертанням планети, нерівномірністю нагрівання її поверхні Сонцем, утворенням зон зниженого й підвищеного тиску, рельєфом. На різних висотах швидкість, напрямок повітряних потоків сильно різняться. Мілкодисперсний пил (1-10 мкм) тривалий час зберігається у повітрі, більші пилові частки швидше осідають на ґрунт і у воду в місці утворення. При цьому, чим вищий викид, тем на більшу відстань розсіюються поллютанти. Поліциклічні ароматичні вуглеводні бензпірен і подібні йому сполуки як природнього (головним чином вулканічного), так і антропогенного походження активно включаються в біосферний кругообіг речовин, переходячи з одного середовища в інше. При цьому, як правило, вони пов'язані із твердими частками атмосферного пилу.

в) сорбція речовин на завислих частках у воді, з наступним осадженням призводить до їхньої елімінації з товщі води, і накопиченню в донних відкладеннях. Осадження різко знижує біодоступність забруднювача.

г) рух ґрунтових вод. Перерозподілу водорозчинних речовин сприяють дощі й рух ґрунтових вод. Наприклад, гербіцид атразин, використовуваний для захисту широколистяних рослин у сільському і парковому господарстві США, повсюдно є присутнім у поверхневих водах. За деяким даними до 92% досліджених водойм США містять цей пестицид. Оскільки речовина достатньо стійка й легко розчинна у воді вона мігрує й у ґрунтові води й там переміщується.

3. Накопичення екополютантів у живих системах

Біоаккумуляція. Багато ксенобіотиків здатні накопичуватися в тканинах живих організмів. *Процес накопичення організмом токсикантів, шляхом поглинання їх з абіотичної фази (води, ґрунту, повітря) і з їжі (трофічна передача), називається біоаккумуляцією.* Результатом біоаккумуляції є негативні наслідки як для самого організму при досягненні критичної концентрації, так і для організмів, що використовують даний біологічний вид, у якості їжі.

Водне середовище забезпечує найкращі умови для біоаккумуляції сполук. Гідробіонти¹⁸ накопичують речовини в концентраціях, у тисячі разів більших, ніж містяться у воді. Наприклад, перевищення концентрації важких металів у губках, молюсках, водоростях становить 1000 – 10 000 раз; кадмію креветками – 175; ДДТ устрицею – 70 000.

Фактори, що впливають на біоаккумуляцію

Схильність екотоксикантів до біоаккумуляції залежить від ряду факторів.

¹⁸ Гідробіонти — організми, що живуть у воді

1. Персистування ксенобіотика в середовищі. Ступінь накопичення речовини в організмі, в підсумку, визначається його вмістом у середовищі. Речовини, що швидко елімінують, у цілому, погано накопичуються в організмі. Виключенням є умови, за яких поллютант постійно надходить у навколишнє середовище (регіони біля виробництв і т.ін.). Так, синільна кислота, хоча й токсична сполука, у силу високої летючості не є, на думку багатьох фахівців, потенційно небезпечним екополлютантом. Правда, дотепер не вдалося повністю виключити, що деякі види захворювань, порушення вагітності в жінок, що проживають біля золотовидобувних підприємств, де ціаніди використовують у величезних кількостях, не пов'язані із хронічною дією цієї речовини.

2. Особливості розчинності ксенобіотика. Найбільшу здатність до біоаккумуляції мають жиророзчинні (ліпофільні) речовини, що повільно метаболізують в організмі. Жирова тканина, як правило, основне місце тривалого депонування ксенобіотиків. Так, через багато років після впливу, високий вміст ТХДД виявляли в жировій тканині й плазмі крові ветеранів армії США, учасників в'єтнамської війни. Але багато ліпофільних речовин схильні до сорбції на поверхнях різних часток, що осаджуються з води й повітря, що знижує їх біодоступність. Наприклад, сорбція бензпірена гуміновими кислотами знижує здатність токсиканта до біоаккумуляції тканинами риб у три рази. Риби з водою із низьким вмістом зважених часток у воді акумулюють більшу кількість ДДТ, ніж риби з водою із високим змістом суспензії.

3. Біокумулятивні процеси можуть бути вибірково пов'язані з етапами життєвого циклу організмів. Так, у дитинчат тюленя на першому році життя концентрація забруднюючої речовини в організмі може збільшуватися в десятки разів, у той час як у матері, що годує, і передає із молоком токсикант, концентрація може поменшати на 90%. Іншим прикладом служать процеси міграції. При міграції на великі відстані жири інтенсивно використовуються. Отже, раніше накопичена концентрація токсикантів в організмі, зростає. При цьому забруднюючі речовини можуть переходити в кров, вражаючи важливі органи тварини, викликаючи ефекти, аж до летальних. Наприклад, вміст ДДТ у мозку мексиканської летучої миші наприкінці міграції збільшилося в 40-160 разів.

4. Біоаккумуляція має властивість вибіркової й, як з'ясувалося, за інтенсивністю накопичення токсиканта є не тільки міжвидові відмінності, але й внутрішньовидові й навіть, внутришньопопуляційні. Так, рівень накопичення радіонуклідів серед окремих осіб, що використовують у якості місця харчування один біотоп, сильно різниться. Пов'язане це із етологічними особливостями кожної тварини (перевага різних місць випасу, краще поїдання тих або інших частин рослин).

Значення біоаккумуляції

Біоаккумуляція може лежати в основі не тільки хронічних, але й відстрочених гострих токсичних ефектів. Як вже було відзначено, швидка втрата жиру, у якому накопичена велика кількість токсичних речовини, призводить до виходу токсиканту в кров. Мобілізація жирової тканини у тварин нерідко відзначається не тільки в період міграції, але й у період розмноження. В

екологічно неблагополучних регіонах це може супроводжуватися масовою загибеллю тварин при досягненні ними статевої зрілості.

Стійкі полютанти можуть також передаватися потомству. У птахів і риб - із умістом жовточного мішка, у ссавців - з молоком матері, що годує. При цьому можливо розвиток ефектів у нащадків, тих що не проявляються в батьків.

Біомагніфікація. Хімічні речовини можуть переміщатися по харчових ланцюгах від організмів - жертв, до організмів - консументів¹⁹. *Переміщення може супроводжуватися збільшенням концентрації токсиканта в тканинах кожного наступного організму - ланки харчовому ланцюга. Цей феномен називають біомагніфікацією.* Особливо характерний для ліпофільних речовин. Так, для знищення комарів на одному з каліфорнійських озер застосували ДДТ. Після обробки вміст пестициду у воді становив 0,02 частин на мільйон (ppm). Через деякий час у планктонах ДДТ визначався в концентрації 10 ppm, у тканинах планктоноїдних риб - 900 ppm, хижих риб - 2700 ppm, птахів, що харчуються рибою - 21000 ppm.

У наземних екосистемах для боротьби з переносником «голландської хвороби», що вражає в'язи, в'язовим заболонником *Scolytes multistriatus*, дерева обробляли ДДТ. Частина пестициду попадала в ґрунт, де його поглинали дощові хробаки й накопичували в тканинах. У перелітних дроздів що поїдають, переважно дощових хробаків, розвивалося отруєння пестицидом. Частина з них гинула, в інших порушувалася репродуктивна функція - вони відкладали стерильні яйця. У результаті, боротьба із захворюванням дерев призвела до майже повного зникнення перелітних дроздів у ряді регіонів США.

Екотоксикодинамічні ефекти

Відповідно до уявлень про рівні організації біологічних систем екологію підрозділяють на аутоекологію, демекологію, синекологію. Відповідно до цього, в екотоксикології вивчають екологічні ефекти на рівні організму, популяції й біоценозу.

1. Рівень організму (аутекотоксичний) - проявляється зниженням резистентності до інших діючих факторів середовища, зниженням активності, захворюваннями, загибеллю організму, канцерогенезом, порушеннями репродуктивних функцій і т.д.

2. Рівень популяції (демекотоксичний) - проявляється загибеллю популяції, зростанням захворюваності, смертності, зменшенням народжуваності, збільшенням числа вроджених дефектів розвитку, порушенням демографічних характеристик (співвідношення вікові, статеві і т.д.), зміною середньої тривалості життя, культурною деградацією.

3. Рівень біогеоценозу (синекотоксичний) - проявляється зміною спектра популяції, аж до зникнення окремих видів і появи нових, не властивих даному біоценозу, порушенням міжвидових взаємин.

¹⁹ **Консументи** — це гетеротрофні організми, що одержують енергію за рахунок споживання готової органічної речовини.

У випадку оцінки екотоксичності лише однієї речовини відносно представників тільки одного виду живих істот, повною мірою можуть бути використані якісні й кількісні характеристики, прийняті в класичній токсикології (величини гострої, хронічної токсичності, дози й концентрації, що викликають мутагенне, канцерогенне й інші види ефектів і т.д.). Однак у більш складних системах, екотоксичність (кількісно) не вимірюється, вона характеризується рядом показників якісно або напівкількісно, через поняття «небезпека» або «екологічний ризик».

Залежно від тривалості дії екотоксикантів на екосистему можна говорити про гостру й хронічну екотоксичності.

Гостра екотоксичність. Гостра токсична дія речовин на біоценоз може бути наслідком аварій і катастроф, що супроводжуються виходом у навколишнє середовище великої кількості відносно нестійкого токсиканта або неправильного використання хімікатів.

Так, в 1984 році в г. Бхопал (Індія) на заводі американської хімічної компанії з виробництві пестицидів «Юніон Карбайд» відбулася аварія. У результаті в атмосферу потрапила велика кількість пульмонотропної речовини метилізоціанату. Будучи летучою рідиною, речовина утворювала нестійкий осередок зараження. Однак отруєнню піддалися близько 200 тис. осіб, з них 3 тисячі - загинули. Основна причина смерті - гостро розвинений набряк легенів.

Інший відомий випадок гострої токсикоекологічної катастрофи мав місце в Іраку. Урядом цієї держави була закуплена велика партія зерна в якості посівного матеріалу. Посівне зерно з метою боротьби зі шкідниками зазнало обробці фунгіцидом метилртуттю. Однак ця партія зерна випадково потрапила в продаж і була використана для випікання хліба. У результаті цієї екологічної катастрофи отруїлися більш 6,5 тис. осіб, з яких близько 500 загинули.

В 2000 році в Румунії, на одному з підприємств з видобутку дорогоцінних металів, у результаті аварії відбувся витік синильної кислоти й ціанвмісних продуктів. Токсиканти у величезній кількості потрапили у води Дунаю, отруївши все живе протягом сотень кілометрів униз за течією ріки.

Найбільшим екологічним нещастям є використання високотоксичних хімічних речовин у військових цілях. У роки першої світової війни воюючими країнами було використано на полях боїв близько 120 тис. тонн отруйних речовин. У результаті отруєння одержали більш 1,3 млн. людей, що можна розглядати, як одну з найбільших в історії людства екологічних катастроф.

Хронічна екотоксичність. Із хронічною токсичністю речовин, як правило, асоціюються сублетальні ефекти. Часто при цьому мають на увазі порушення репродуктивних функцій, імунні порушення, ендокринну патологію, вади розвитку, алергізацію і т.ін. Однак хронічний вплив токсиканта може призводити й до смертельних результатів .

По суті, хронічний вплив екополютантів - основна проблема екології.

Механізми екотоксичності

У кожній екосистемі механізми екотоксичності можуть бути унікальні. Загалом, можна виділити **пряму, опосередковану й змішану дію екотоксикантів.**

Пряма дія - це безпосереднє ураження організмів певної популяції або декількох популяцій (біоценозу) екотоксикантом або сукупністю екотоксикантів даного ксенобіотичного профілю середовища. Прикладом речовин з подібним механізмом дії на людину є кадмій. Цей метал накопичується в організмі навіть при мінімальному його вмісті в середовищі й при досягненні критичної концентрації ініціює токсичний процес.

Опосередкована - це дія ксенобіотичного профілю середовища на біотичні або абіотичні елементи середовища проживання популяції, у результаті якої умови й ресурси середовища перестають бути оптимальними для її існування.

Багато токсикантів здатні виявляти як пряму, так і опосередковану, тобто змішану дію. Прикладом речовин, що мають змішаний механізм екотоксичної дії, є зокрема гербіциди, що містять у якості домішок невелику кількість 2,3,7, тетрахлордифензодіоксин (ТХДД).

У сучасній літературі наводять численні приклади механізмів дії хімічних речовин на живу природу, що дозволяють оцінити їхню складність і несподіваність. Розглянемо деякі з них.

1. Пряма дія токсикантів, що призводить до масової загибелі представників чутливих видів. Застосування ефективних пестицидів приводить до масової загибелі шкідників: комах (інсектициди) або бур'янів (гербіциди). На цьому екотоксичному ефекті будується стратегія використання хімікатів. Однак у ряді випадків відзначаються супутні негативні явища. Так у Швеції, в 1950-1960 рр. для обробки насіння зернових культур широко використовували метилртутьдицианамід. Концентрація ртуті в зерні становила більш 10 мг/кг. Періодичне поїдання протравленого зерна птахами призвело до того, що через кілька років було відмічено масову загибель фазанів, голубів, куріпок і інших зерноїдних пернатих від хронічної інтоксикації ртуттю.

При оцінці екологічної обстановки необхідно мати на увазі основний закон токсикології: чутливість різних видів живих організмів до хімічних речовин завжди різна. Тому поява полютанта в навколишньому середовищі навіть у малих кількостях може бути згубним для представників найбільш чутливого виду. Так, хлорид свинцю вбиває дафній протягом доби при вмісті його у воді в концентрації близько 0,01 мг/л, малонебезпечній для представників інших видів.

2. Пряма дія ксенобіотика, що призводить до порушення процесу життєдіяльності і спеціальних форм токсичного процесу. Наприкінці 80-х років у результаті вірусних інфекцій у Балтійському, Північному й Ірландському морях загинуло близько 18 тисяч тюленів. У тканинах загиблих тварин знаходили високий зміст поліхлорованих біфенілів (ПХБ). Відомо, що ПХБ, як і інші хлорвмісні сполуки, такі як ДДТ, гексахлорбензол, диелдрін мають імуносупресивну дію на ссавців. Їхнє накопичення в організмі й призвело до зниження резистентності тюленів до інфекції. Таким чином, безпосередньо не

викликаючи загибелі тварин, полютант суттєво підвищував їхню чутливість до дії інших несприятливих екологічних факторів. Класичним прикладом даної форми екоотоксичної дії є збільшення числа новоутворень, зниження репродуктивних можливостей у популяціях людей, що проживають у регіонах, забруднених екоотоксикантами, наприклад на території Південного В'єтнаму, забрудненого - діоксинами.

3. Ембріотоксична дія екополютантів. Добре встановлене, що ДДТ, накопичуючись у тканинах птахів, таких як крижень, скопа, білоголовий орлан і ін., призводить до потоншення шкарлупи яєць. У підсумку пташенята не можуть бути висиджені й гинуть. Це супроводжується зниженням чисельності популяції птахів. Приклади токсичної дії різних ксенобіотиків (у тому числі лікарських препаратів) на ембріони людини й ссавців широко відомі.

4. Пряма дія продукту біотрансформації полютанта з незвичайним ефектом. Польові спостереження за живородними рибами (карпозубі) у штаті Флорида дозволили виявити популяції з більшою кількістю самок з явними ознаками маскулінізації²⁰ (своєрідна поведінка, модифікація анального плавця і т.д.). Ці популяції були виявлені в річці, нижче стоку заводу по переробці горіхів. Спочатку припустили, що стоки містять маскулінізуючі речовини. Однак дослідження показали, що такі речовини у викидах відсутні: стічна вода не викликала маскулінізацію. Далі було встановлено, що в стічних водах містився фітостерон, (утворюється в процесі переробки сировини), який потрапивши у воду ріки зазнав впливу бактерій, що живуть тут, і перетворювався при їхній участі в андроген. Останній і викликав несприятливий ефект (рис. 2).

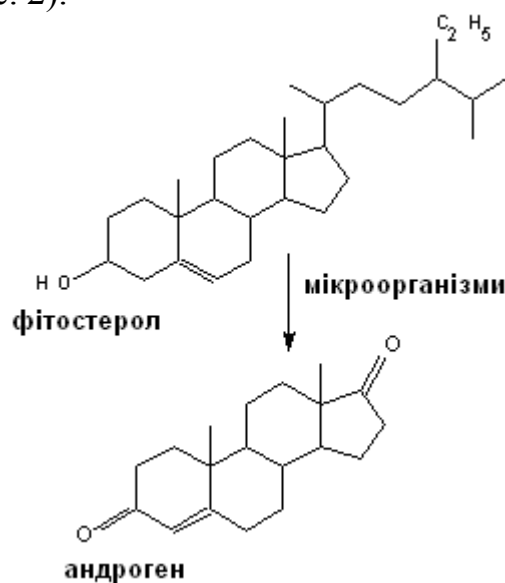


Рис. 2. Перетворення фітостеролу в андроген за участі мікроорганізмів.

Таким чином, взаємодія ксенобіотика із біотичним компонентом середовища (мікроорганізми) може стати причиною істотних популяційних ефектів у біоценозі.

²⁰ **Маскулінізація** - розвиток в особин жіночої статі чоловічих статевих ознак.

5. Опосередкована дія шляхом скорочення харчових ресурсів середовища проживання. Для боротьби зі шкідниками лісового господарства, в одному з регіонів Канади застосували фосфорорганічний пестицид, що швидко деградує в середовищі. У результаті різкого зниження числа гусениць від голоду загинуло близько 12 млн. птахів.

6. Вибух чисельності популяції внаслідок знищення виду-конкуренту. У США після початку застосування синтетичних пестицидів для боротьби з деякими видами шкідників рослин стали інтенсивно розмножуватися нечисленні раніше види кліщів хлопкоїдів. Кількість небезпечних видів таких кліщів збільшилася з 6 до 16. Це явище пояснюють тим, що у світі комах існує складна система взаємин, і кількість осіб у популяції рослиноїдних комах найчастіше контролюється іншими видами, які або паразитують на цих комах, або поводяться стосовно них як хижаки. Вплив пестицидів може виявитися більш вираженим для представників видів-хижаків. У підсумку - загибель ворогів призводить до вибуху чисельності рослиноїдних комах.

Наведені в якості прикладів механізми екотоксичної дії речовин на тварин за інших умов цілком можуть реалізуватися й відносно людини.

Запитання для самоконтролю.

1. Біодоступність, її зв'язок із токсичністю.
2. Ксенобіотичний профіль середовища, механізм його формування.
3. Трансформація екополютантів у навколишньому середовищі, абіотична і біотична трансформація.
4. Зміна концентрації ксенобіотиків за рахунок фізичних процесів.
5. Накопичення екополютантів у живих системах, біоаккумуляція і біомагніфікація.
6. Екотоксикодинаміка на рівні організменому, популяції, біогеоценозу.
7. Механізми екотоксичності, прямий та опосередкований.

Тема 10. Загальна характеристика джерел біологічної небезпеки

Характеристика біологічних об'єктів

Біологічний об'єкт – природний або штучно створений живий організм,

Основні ознаки живих організмів:

1. Обмін речовин з навколишнім середовищем.
Процеси: живлення, дихання, виділення.
Обмін речовин забезпечує сталість хімічного складу й будови всіх частин організму.
2. Самовідтворення (репродукція)
3. Розвиток - придбання нових індивідуальних властивостей організму.
4. Ріст – збільшення маси, обумовлене репродукцією.
5. Подразливість – вибіркова реакція на зовнішній вплив.

6. Саморегуляція – сталість структурної організації й хімічного складу внутрішнього середовища.

7. Дискретність будови.

Будова клітини, функції основних органел

Ядро – обов’язкова та найбільша за розмірами складова клітини. У ньому зосереджена основна маса спадкового матеріалу – молекули нуклеїнових кислот, які зібрані в надмолекулярні утворення – хромосоми.

Ядерце – бере участь у синтезі рРНК, утворення або складання субодиниць рибосом.

Мітохондрії – основна роль мітохондрій – синтез АТФ у процесі клітинного дихання.

Комплекс Гольджі – бере участь у транспорті продуктів біосинтезу до поверхні клітини й у виведенні їх із клітини, у формуванні лізосом.

Лізосоми – ферменти які містяться в лізосомах розщеплюють споживані клітиною полімерні сполуки до мономерів, засвоєваних клітиною.

Ендоплазматична сітка – мембранна система синтезу й транспорту органічних речовин у цитоплазмі клітини, що представляє собою з’єднання порожнин, каналців і трубочок.

Клітинний центр (центросома) – бере участь у процесі поділу клітини.

Плазматична мембрана – плазматична мембрана здійснює ряд функцій, необхідних для життєдіяльності клітини: захищає цитоплазму від фізичних і хімічних ушкоджень, забезпечує транспорт у клітину поживних речовин і виведення кінцевих продуктів обміну.

Цитоплазма – обов’язкова частина клітини, знаходиться між плазматичною мембраною і ядром. Цитоплазма містить клітинні органели. Простір між ними заповнено цитозолем – водним розчином різних солей й органічних речовин, пронизаним системою білкових ниток – цитоскелетом.

Клітинна стінка — тверда оболонка клітини, розташована зовні від цитоплазматичної мембрани і виконує структурну, захисну й транспортну функції. Виявляється в більшості бактерій, грибів і рослин. Тваринні клітини не мають клітинної стінки.

Пластиди – органели еукаріотичних рослин і деяких фотосинтезуючих простіших. мають подвійну мембрану. За забарвленням і виконуваних функцій виділяють три основних типи: лейкопласти, хромопласти, хлоропласти.

Вакуоль – мембранна структура у деяких еукаріотичних клітинах. Виконує різні функції (секреція, екскреція і зберігання запасних речовин).

Характеристика основних класів патогенів

Патоген – збудник хвороби

Головними групами або класами патогенів, які можуть викликати інфекційні хвороби, і токсинів, які можуть завдати шкоди здоров’ю шляхом інтоксикації й можуть уважатися потенційними біологічними агентами, є:

Бактерії — це одноклітинні організми рослинної природи, розміри яких коливаються в межах від 0,3 – 0,5 до 8 – 10 мкм (1 мкм = 10^{-6} м). Так, збудник туляремії має розмір від 0,7 до 1,5 мкм, а сибірської виразки – від 3 до 10 мкм.

Маса однієї клітини при розмірі в 2–3 мкм становить $3 \cdot 10^{-9}$ мг. Підраховано, що в 1 мл рідкої рецептури може міститися більше 550 млрд бактерій.

Розмноження бактерій відбувається шляхом їхнього поділу. За сприятливих умов бактеріальна клітина ділиться на 2 кожні 20–30 хв. За зовнішністю розрізняють три основні форми бактерії: кульову (коки), паличкоподібну й звиту. Окремі хвороботворні бактерії в процесі життєдіяльності виділяють продукти, що мають токсичні властивості – токсини (отрути білкового характеру) Бактерії досить чутливі до впливу високої температури, сонячного світла, різким коливанням вологості й дезінфікуючих засобів, зберігають достатню стійкість за знижених температур до $-15 - 25^{\circ}\text{C}$ Деякі види бактерій здатні покриватися захисною капсулою або утворюють спори. Бактерії у споровій формі мають високу стійкість до висихання, нестачі поживних речовин, дії високих і низьких температур і дезінфікуючих засобів.

Бактерії можуть викликати такі хвороби, як сибірська виразка, чума, холера, туберкульоз, туляремія, сифіліс й туляремія. Хоча багато патогенних бактерій чутливі до антибіотиків, деякі їхні штами стійкі до них і здатні існувати в природних умовах. Вони можуть легко розвиватися на штучному поживному субстраті в установках для мікробіологічної промисловості.

За сталих умов, при достатньої кількості поживних речовин зростання кількості бактерій з часом описується рівняннями:

$$N = N_0 \cdot e^{a \cdot t} = N_0 \cdot e^{\frac{0,693 \cdot t}{t(2)}} .$$

де N кількість бактерій, N_0 початкова кількість бактерій, t час, а $t(2)$ час подвоєння кількості бактерій, a стала, яка залежить від виду бактерій та умов.

Віруси – особливий клас мікроорганізмів, відкритий Д. І. Івановським в 1892 р. Розміри вірусів коливаються в межах від 10–20 до 200–300 нм (10 м), тобто 0,3 мкм Це самі дрібні мікроорганізми. Будова вірусів найпростіша вони уявляють собою молекули нуклеїнових кислот (ДНК або РНК), які знаходяться в захисній оболонці. Відмінною рисою вірусів є нездатність до самовідтворення поза організмом. Віруси здатні жити й розмножуватися тільки в живих клітинах, тому вони є клітинними паразитами. Віруси – мають високу стійкість до низьких температур і висушування. Сонячне світло, особливо ультрафіолетові промені, а також температура вище 60°C и дезінфікуючі засоби (формалін, хлорамін й ін.) згубно діють на віруси. Розрізняють три види вірусів:

1. - віруси бактерій (бактеріофаги);
2. - віруси, що вражають вищі рослини;
3. - віруси, патогенні для людини й тварин.

У природі існують дві форми вірусів: 1 – кубовидна, 2 – паличкоподібна.

Віруси є причиною більше 200 захворювань, представники вірусів – збудники таких інфекційних захворювань, як грип, гепатит, жовта лихоманка, сказ, герпес).

Рикетсії – своєрідна група мікроорганізмів, що по своїх морфологічних, культурних і біохімічних властивостях займає проміжне положення між вірусами й бактеріями Розміри рикетсій коливаються від долів мікрметра до

декількох мікрометрів. По зовнішньому вигляді, будові й величині рикетсій наближаються до бактерій, у той же час подібно вірусам вони є внутрішньоклітинними паразитами й не ростуть на штучних поживних середовищах а розмножуються й ростуть тільки у живих тканинах. Рикетсії спори не утворюють, стійкі до висушування, заморожуванню й коливанням відносної вологості повітря, досить чутливі до дії високих температур і дезінфікуючих засобів. Рикетсиози передаються людині переважно через членистоногих, що живляться кров'ю. Рикетсії викликають Ку-лихоманку висипний тиф, плямисту лихоманку Скелястих гір.

Гриби – різноманітна група дрібних організмів, що відносять до окремої царини. По фізіологічних властивостях вони близькі до бактерій, але їхня будова більш складна, ніж у бактерій, а спосіб розмноження (спори по 2 – 3 мкм) носить специфічний характер. Довжина клітин грибків досягає розмірів 100 і більше мкм. Тіло гриба складається із двох частин: вегетативної або плодової (тільки у вищих грибів). У нижчих – спороносні органи – гіфи (гіфи являють собою нитки, з яких складається спороносне тіло). Вони утворюють вегетативну частину грибницю або міцелій. На гіфах можуть з'являтися допоміжні органи. Наліт – це видозміна міцелію у цвілевих грибів. Коли гриб – паразит хоче захопити новий простір, він випускає тверді прості шнури (які утворюються з гіфів). Складні шнури виконують роль судин. Тіло може перебувати в одному місці, а живитися він може за кілька метрів. Строма – це видозміна міцелію. Грибки можуть утворювати спори, що мають високу стійкість до заморожування, висушування, дії сонячних променів і дезінфікуючих засобів. Лише деякі види можуть завдати серйозної шкоди людині (кокцидіодомікоз, покардіоз, гістоплазмоз). Значно небезпечніші гриби для сільськогосподарських культур.

Токсини – продукти життєдіяльності деяких видів бактерій, рослин чи тварин, що мають високу токсичність щодо людей та тварин. Потрапивши з їжею або водою в організм людини чи тварини, ці речовини викликають важкі ураження (інтоксикацію), часто зі смертельним результатом. У рідкому стані токсини швидко руйнуються, у висушеному вигляді зберігають токсичність протягом тривалого часу, стійкі до заморожування, коливанням відносної вологості повітря й не втрачають у повітрі здатності до ураження до 12 годин. Руйнуються токсини при тривалому кип'ятінні й впливі дезінфікуючих засобів. Багато токсинів отримано в чистому виді (ботулінічний, дифтерійний, правцевий). Найбільшу увагу звертають на ботулінічний токсин і стафілококовий ентеротоксин, які віднесені до хімічної зброї. Токсини мають високу біологічну активність так, смертельна доза ботулінічного токсину становить 0,005 – 0,008 мг. Однак при інгаляційному шляху ураження, смертельні дози для людини будуть значно більшими.

Класифікація джерел біологічної небезпеки

За походженням розрізняють наступні види біологічних небезпек:

1. спалах інфекційної хвороби;
2. аварія на біологічно-небезпечному об'єкті

3. транскордонне перенесення біологічних об'єктів (мікроорганізмів, рослин, тварин);
4. зростання чисельності біологічних об'єктів через сезонні та екологічні зміни.

Тема 11. Біологічні небезпеки природного походження

Класифікація видів поширення інфекційних хвороб

Епідемія – це масове, що прогресує в часі й просторі в межах певного регіону поширення інфекційної хвороби, яке значно перевищує зазвичай реєструємий на даній території рівень захворюваності. Епідемія, як НС, має осередок зараження й перебування хворих на інфекційне захворювання людей, або територію, у межах якої протягом певного часу можливе зараження людей і сільськогосподарських тварин збудниками інфекційної хвороби.

Іноді поширення захворювання носить характер **пандемії**, тобто охоплює території декількох країн або континентів за певних природних або соціально-гігієнічних умовах. На виникнення й перебіг епідемії впливають як природні процеси, (природні осередки, епізоотії й т.д.), так і соціальні фактори (комунальний благоустрій, побутові умови, стан охорони здоров'я й т. ін.). Часто епідемії виникають під час стихійних лих, що викликають загибель великої кількості людей, у країнах, охоплених голодом, під час великих посух. Для **профілактики епідемій** необхідно очищення території, поліпшувати водопостачання й каналізацію, підвищувати санітарну культуру населення, дотримуватись правил особистої гігієни, правильно обробляти й зберігати харчові продукти, обмежувати соціальну активність бацилоносців, їхнє спілкування зі здоровими людьми.

Епізоотія – це поширення інфекційної хвороби, в межах певного регіону, серед великого числа одного або багатьох видів сільськогосподарських тварин, що значно перевищує звичайно реєструємий на даній території рівень захворюваності.

Виникнення епізоотії можливо лише за наявності комплексу взаємозалежних елементів, що представляють собою так званий **епізоотичний ланцюг**: джерело збудника інфекції (хвора тварина або тварина-носій), фактори передачі збудника інфекції (об'єкти неживої природи) або живі носії (сприйнятливі до хвороби тварини).

Панзоотія – це масове одночасне поширення інфекційної хвороби сільськогосподарських тварин з високим рівнем захворюваності на великій території з охопленням цілих регіонів, кількох країн і материків.

Епіфітомія – масове, прогресуюче в часі й просторі інфекційне захворювання сільськогосподарських рослин й(або) різке збільшення чисельності шкідників рослин, що супроводжується масовою загибеллю сільськогосподарських культур і зниженням їхньої продуктивності.

Панфітомія називається масове захворювання рослин і різке збільшення чисельності шкідників рослин на території декількох країн або континентів. Виділяються наступні види епідемій, епізоотій і епіфітомій:– за **масштабами поширення** – окремі, об'єктові, місцеві й регіональні;– за **ступенем небезпеки**

– легкі, середньої тяжкості, важкі й надзвичайно важкі; – *за економічними збитками* – незначні, середні й великі.

Основні джерела біологічної загрози

Основними видами джерел біологічної загрози крім поширення інфекційних хвороб є масове розмноження рослин, комах, тварин.

«Цвітіння води» – масовий розвиток фітопланктону у водоймі, що супроводжується зміною забарвлення (кольоровості) води. Викликається несприятливими змінами водного режиму (застій води, забруднення органічними речовинами й мінеральними добривами, засмічення й ін.).

«Цвітіння» супроводжується рядом негативних наслідків, зокрема масовою загибеллю зоопланктону й риб що пов'язане із рядом причин: 1) деякі водорості, що викликають «цвітіння», зокрема синьо-зелені (цианобактерії) і динофлагеляти, отруйні. 2) під час «цвітіння» виникає гостра нестача кисню у воді.

При потраплянні токсинів синьо-зелених водоростей у водогінну мережу можливі спалахи епідемічного токсичного гастроентериту, що протікає по типу дизентерійного або холероподібного захворювання.

Із проблемою **сарани** доводиться зіштовхуватися жителям різних країн, вона шкодить практично на всіх континентах, крім Антарктиди. Нападам сарани піддається до 20 % поверхні землі. За день сарана з'їдає стільки ж, скільки важить сама. Сарана має високу маневреність і може пролітати за день більше 130 кілометрів. Так у 1958 році одна зграя сарани знищила за день 400 тис. тон зерна в Сомалі.

Масове розмноження сарани відбувається кожні 10–20 років, за сприятливих погодних умов.

У Криму живе марокканська сарана, більша за неї перелітна сарана – живе у південних областях України.

За сприятливих умов **шкідники лісу** періодично дають спалах масового розмноження. Кожен спалах займає зазвичай 7 поколінь і складається з 4 фаз: початкової (чисельність шкідника збільшується незначно), наростання чисельності (формується осередки шкідників лісу), власне спалаху (шкідники лісу з'являються в масі й сильно об'їдають крони дерев), кризи (спалах загасає).

Під час спалаху масового розмноження комахи у порівняно короткий термін здатні поширюватися на сотні тисяч гектарів й наносити лісам сильні ушкодження, викликаючи втрату приросту, сильне ослаблення й наступне всихання дерев.

Заходи боротьби зі шкідливими комахами поділяються на профілактичні — агротехнічні, біологічні й на винищувальні — фізико-механічні, хімічні, біофізичні й біохімічні.

Серйозними шкідниками сільського господарства є **гризуни** (бабаки, ховрашки, сірі полівки, пеструхи й ін.). Під час масових розмножень їхня чисельність може зростати в 100–200 разів. Це серйозно шкодить сільському господарству, особливо зерновим культурам.

Способи поширення інфекційних захворювань

- 1) через воду або продукти харчування, у цьому випадку збудником хвороби можуть бути сальмонели які викликають такі хвороби як черевний тиф;
- 2) повітряно-краплинний (аерозольний) шлях, переважно передаються грип, коклюш, кір;
- 3) трансмісивний шлях, (за допомогою комарів, вошей, клопів) передаються такі хвороби як малярія, трипаносомоз, висипний тиф;
- 4) прямий контакт із носієм інфекції, передаються такі хвороби як ВІЛ-інфекції, сказ, гепатит.

Імунітет

Імунітет – здатність організму людини й тварин специфічно реагувати на присутність у ньому чужорідної речовини. Ця реакція забезпечує опірність організму, а тому надзвичайно важлива для його виживання. В основі реакції лежить синтез спеціальних білків, т.зв. **антитіл**, здатних вступати у з'єднання із чужорідними речовинами – **антигенами**. За способом формування розрізняють **уроджений і набутий імунітет**. Наука, що вивчає механізми імунітету, називається імунологією.

Антигєн – речовина, зазвичай органічного походження, що має ознаки генетичної відмінності і при введенні в організм викликає специфічний імунний ефект. Імунна система розпізнає цю речовину як чужорідну і виробляє антитіла для боротьби із нею. В класичній імунології до антигенів відносять віруси, бактерії, грибки, клітини тваринного походження. Антигенам притаманна специфічна взаємодія із антитілами. Молекула антигену несе детермінантну групу – ділянку молекули антигену, яка "розпізнається" антигензв'язуючим центром В-лімфоцитів і антитілами. В молекулі антигену, як правило, міститься декілька різних за будовою детермінантних груп. Антигенні властивості зокрема мають білки і полісахариди (великої молекулярної маси). Молекули, які не викликають утворення антитіл, але проте здатні зв'язуватися з ними, називають гаптенами або неповними антигенами.

Антитіла або **імуноглобуліни (Ig)** – білкові сполуки, які організм хребетних тварин виробляє у відповідь на появу антигенів, для знищення або нейтралізації потенційно небезпечних з них. Імуноглобуліни містяться в сироватці крові і утворюють групу близьких по структурі білків – **глікопротеїдів**. Антитіла реагують тільки з тими антигенами, які індукували їх синтез. Зміни хімічної або фізичної структури антигенів призводять до утворення інших, видозмінених антитіл. Така пряма відповідність між антигенами й антитілами відома як специфічність.

Не всі тварини, навіть одного виду, виробляють антитіла у відповідь на введення певних антигенів: деякі антигени викликають таку відповідь лише у групи осіб. Тільки теплокровні хребетні, включаючи людину, здатні утворювати антитіла, здатні до **преципітації** (осадження антигену); однак ряд холоднокровних хребетних виробляють схожі речовини, **аглютиніни**.

Аглютинація (лат. *agglutinatio* – склеювання) склеювання в грудочки і осідання завислих у рідині мікроорганізмів або окремих клітин – еритроцитів чи лейкоцитів. Аглютинація спричиняється особливими речовинами, що утворюються в організмі при різних захворюваннях і при імунізації. Явище

аглотинації використовується для лабораторної діагностики деяких інфекційних хвороб, визначення виду мікроорганізмів тощо.

Преципітація (від лат. praecipitatio – стрімке падіння вниз), осадження, реакція осадження комплексу антиген з антитілом; одна з імунологічних реакцій, що дозволяє визначити вміст антитіл у сироватці крові хворих, вакцинованих або імунізованих людей і тварин. При використанні стандартних сироваток реакція преципітації може бути застосована для аналізу концентрації й природи антигенів. Реакція преципітації дуже чутлива й застосовується в імунодіагностиці для розпізнавання ряду захворювань тварин і людини, а також у судовій медицині (для видової ідентифікації крові та ін.)

В основі активного імунітету лежить **іmunна реакція**. Основними елементами іmunної системи організму є – лімфоцити, що існують у двох формах. Обидві форми походять із клітин-попередників у кістковому мозку, з т.зв. стовбурних клітин. Незрілі лімфоцити залишають кістковий мозок і потрапляють у кров'яне русло. Одні з них прямують до **тимусу** (вилочкової залози), розташованої в області шиї, де відбувається їхнє дозрівання. Лімфоцити, які пройшли через тимус відомі як Т-лімфоцити, або Т-клітини (Т від «тимус»). Інша частина незрілих лімфоцитів, які закріплюється й дозрівають у лімфатичних вузлах і лимфоїдній тканині організму відомі як, В-лімфоцити (від bursa – сумка).

Обидва типи зрілих лімфоцитів мають на своїй поверхні рецептори, які можуть «упізнавати» специфічний антиген і зв'язуватися з ним. Контакт В-клітинних рецепторів зі специфічним антигеном і зв'язування певної його кількості стимулюють ріст цих клітин і наступний поділ; у результаті чого утворюються численні клітини двох різновидів: плазматичні й «клітини пам'яті». Плазматичні клітини синтезують антитіла, що виділяються у кров. Клітини пам'яті є копіями вихідних В-клітин; вони відрізняються великою тривалістю життя, і їхнє накопичення забезпечує можливість швидкої іmunної відповіді у випадку повторного надходження в організм даного антигену.

Що стосується Т-клітин, то при зв'язуванні їхніми рецепторами значної кількості певного антигену вони утворюють групу речовин – **лімфокінів**. Одні з них викликають ознаки звичайного запалення: почервоніння ділянок шкіри, місцеве підвищення температури й набряк за рахунок збільшення кровотоку й просочування плазми крові у тканині. Інші лімфокіни активують макрофагі (фагоцити) – клітини, які можуть захоплювати й поглинати антиген (разом зі структурою, наприклад бактеріальною клітиною, на поверхні якої він перебуває). На відміну від Т- і В-клітин макрофаги не мають специфічності й атакують широкий спектр різних антигенів. Ще одна група лімфокінів сприяє руйнуванню інфікованих клітин. Ряд лімфокінів стимулює додаткову кількість Т-клітин до поділу, що забезпечує швидке зростання числа клітин, які відповідають на дію антигену і виділяють ще більше лімфокінів.

Антитіла, синтезовані В-клітинами відносять до факторів **гуморального іmunітету** (від лат. humor – рідина). Захист організму, який здійснюється за допомогою Т-клітин, називається **клітинним іmunітетом**, тому що в його основі лежить взаємодія окремих клітин з антигенами. Т-клітини не тільки

активують інші клітини шляхом виділення лімфокінів, але й атакують антигени за допомогою структур які утримують антитіла на поверхні Т-клітини. Антиген може індукувати обидва типи імунної відповіді. Більше того, в організмі відбувається певна взаємодія між Т- і В-клітинами, причому Т-клітини здійснюють контроль над В-клітинами. Т-клітини можуть придушувати відповідь В-клітин на нешкідливі для організму чужорідні речовини або, навпаки, спонукати В-клітини виробляти антитіла у відповідь на шкідливі речовини з антигенними властивостями. Ушкодження або недостатність даної контролюючої системи може проявлятися у вигляді алергійних реакцій на речовини, які зазвичай безпечні для організму.

Імунітет, що виникає в результаті ін'єкції готових антитіл, а не роботи клітин самого організму, називають пасивним. Такий імунітет, зберігається недовго – поки в організмі циркулюють уведені антитіла (гамма-глобуліни). У людини це становить кілька тижнів. Навпаки, активний імунітет, коли в організмі продукуються власні антитіла, часто буває довічним.

Антитіла в крові виявляються не тільки після активної або пасивної імунізації. У багатьох біологічних видів, включаючи людини, постійно йде (у всіх представників виду) синтез антитіл певної специфічності, не пов'язаний з імунізацією. Такі антитіла називають ізоантитілами – специфічно спрямовані проти антигенів інших осіб того ж виду, тобто проти ізоантигенів. Синтез ізоантитіл забезпечує природний (уроджений) імунітет (на відміну від набутого імунітету, що виникає в результаті імунізації).

Прикладом ізоантигенів служить система антигенів, позначувана АВ0.

Антигени А і В виявляють на поверхні еритроцитів й у багатьох тканинах. У кожної людини, еритроцити несуть антиген А або В або ж не містять їх зовсім (група крові 0), у кров'яному руслі циркулюють ізоантитіла, що аглютинують (склеюють) еритроцити інших *груп крові*, крім групи 0.

Ще один важливий імунологічний феномен, пов'язаний з ізоантитілами, спостерігається при *трансплантації тканин*. Гомотрансплантати, тобто тканини того самого організму або однойцевих близнюків (наприклад, при пересадженні шкіри або пластичних операцій), зазвичай добре приживляються на новому місці. Імунологічна реакція не розвивається, тому що білки в пересадженій тканині й клітках реципієнта абсолютно однакові. Якщо ж тканина взята від донора, не пов'язаного з реципієнтом близьким спорідненням, вона може зберігатися на місці пересадження якийсь час, але потім відторгається. Наступний трансплантат від нового донора відторгається ще швидше. Підбор донора за тканинною сумісністю з реципієнтом має життєво важливе значення при пересадженнях серця, нирок й інших органів.

Гени, відповідальні за приживлення або відторгнення пересадженої тканини, утворюють т.зв. «головний комплекс гістосумісності». Вони кодуєть синтез не тільки тканинних антигенів, що визначають успіх або неуспіх трансплантації, але й деяких рецепторів на поверхні Т-клітин. Визначення продуктів цих генів допомагає заздалегідь визначити, чи буде організм реагувати на специфічні антигени пересадженої тканини.

Вакцинація й імунізація

Вакцинація й імунізація, комплекс заходів та процесів, що забезпечують активну або пасивну біологічну стійкість організму до певних інфекційних захворювань. **Штучна активна імунізація** – стимуляція імунної системи шляхом введення вакцини або анатоксину (знешкодженого бактеріального токсину, що зберігає свої антигенні властивості); при **штучній пасивній імунізації** в організм вводять уже готові антитіла – імуноглобуліни. **Природна активна імунізація** організму відбувається в результаті його інфікування, а **природна пасивна імунізація** – при переносі материнських антитіл у плід через плаценту або з молозивом в організм немовляти. У результаті штучної імунізації виробляється високоспецифічний імунітет, тобто вакцина, анатоксин або готові антитіла дають організму часткову або повну стійкість до даного захворювання. Вакцини й анатоксини довгостроково захищають організм, іноді до кінця життя. Готові антитіла забезпечують лише тимчасовий захист; у випадку повторної інфекції їх потрібно вводити знову.

Можливі два **шляхи штучної активної імунізації**: 1) введення живих, але аттенуйованих (ослаблених) мікроорганізмів й 2) введення убитих мікроорганізмів, їхніх токсинів або антигенів. В обох випадках людині вводять вакцину або токсин, які самі по собі не викликають захворювання, але стимулюють імунну систему, роблячи її здатною розпізнати й атакувати певний мікроорганізм. З іншого боку, можна із сироватки крові тих, хто раніше переніс дане захворювання, виділити вже готові антитіла й використати їх для пасивної імунізації організму, для того щоб негайно забезпечити йому стійкість до певного патогену.

Вакцини звичайно вводять **парентерально** (ін'єкцією) – незалежно від того, який природний шлях надходження мікроорганізму в людський організм. Виключення становить лише жива вакцина від поліомієліту, яку вводять **перорально** (через рот) – так само, як проникає збудник у природних умовах. Крім двох названих способів вакцинації для деяких типів вакцин можливе використання аерозолів (при цьому вакцина повинна попадати в організм через слизову носа). Є аерозольні форми, наприклад, вакцини проти кору, грипу. Іноді вакцини й анатоксини викликають побічні реакції. Наприклад, у людей з алергією на яєчний білок при введенні їм вакцин, до складу яких цей білок входить, може розвинути **анафілаксія**. Вакцина проти коклюшу іноді викликає важкі неврологічні реакції, хоча ніяких загальних протипоказань до неї для здорових людей не існує.

Анафілаксія (грец. *ανα* — проти і *φύλαξις* — захист) — один з проявів алергії. Стан анафілаксії викликається підвищеною чутливістю організму людини та деяких тварин до повторного надходження чужорідних речовин (здебільшого білкової природи), що діють як антигени. Анафілаксія у гострій формі зветься **анафілактичним шоком**, його ознаки — різке падіння артеріального тиску, порушення дихання, корчі. В деяких випадках, у разі парентерального введення, анафілактичний шок призводить до смерті.

Грип, особливості поширення інфекції

Вірус грипу (*Mixovirus influenzae*) належить до сімейства ортоміксовірусів. Він має сферичну структуру й розмір 80–120 нанометрів.

Серцевина вірусу містить одноланцюгову РНК, що складається з 8 фрагментів, які кодують 10 вірусних білків. Фрагменти РНК мають загальну білкову оболонку, що поєднує їх, утворюючи нуклеопротеїд.

На поверхні вірусу знаходиться глікопротеїн – гемаглютинін і фермент нейрамінідаза. Гемаглютинін забезпечує здатність вірусу приєднуватися до клітини. Специфічність вірусів відносно хазяїв обумовлена розпізнаванням молекулами гемаглютиніну вірусу специфічних рецепторів галактози на поверхні клітин хазяїна (рис.1).

Нейрамінідаза відповідає, по-перше, за здатність вірусної частки проникати в клітку-хазяїна, і, по-друге, за здатність вірусних часток виходити із клітини після розмноження.

Нуклеопротеїд (також названий S-антигеном) постійний по своїй структурі й визначає тип вірусу (А, В або С). Поверхневі антигени (гемаглютинін і нейрамінідаза – V-антигени), навпроти, мінливі й визначають різні штами одного типу вірусу.

Важливо, що кожен вірусний білок кодує окремий ланцюжок РНК, і ці ланцюжки ніяк між собою не зв'язані. Якщо клітину інфікують дві різні вірусні частинки, при збиранні дочірніх часток батьківські РНК можуть перемішатися довільним образом. Це явище називається реасортацією.

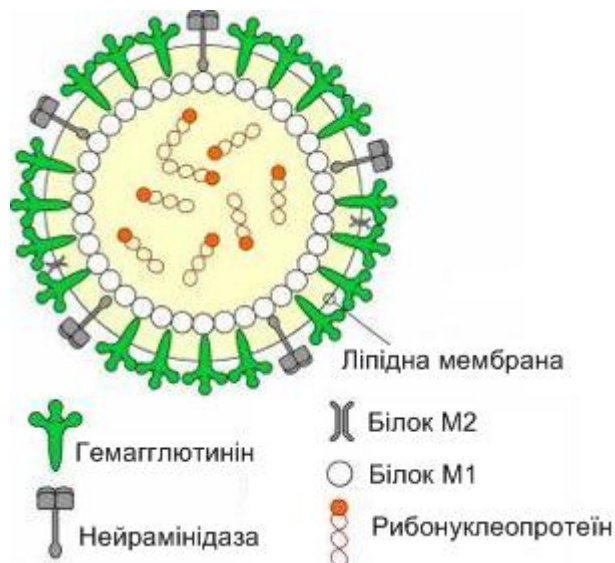


Рис. 1 Схематична будова вірусу грипу

Відомо 16 антигенних варіантів (субтипів) гемаглютиніну, головного поверхневого білка пташиних вірусів грипу. Щоб пташиний вірус став вірусом грипу людини, гемаглютинін повинен налаштуватися на клітинний рецептор людини. Це стає можливим в результаті заміни однієї амінокислоти у структурі гемаглютиніну. (Поверхневі білки різних субтипів вірусів розрізняються дуже сильно, але ділянка, відповідальна за рецепцію, у них однакова.) Із цього

виходить, що кожний з 16 субтипів пташиного вірусу може перейти до людини з так само як і три попередні, які свого часу вже перейшли.

Вірус грипу А як правило викликає захворювання середньої сили або тяжкі. Вражає як людину, так і деяких тварин (кінь, свиня, тхір, птахи). Саме віруси грипу А відповідальні за появу пандемій і важких епідемій. Підтипи вірусу А класифікують по поверхневих антигенах – гемаглютиніну й нейрамінідази: на даний момент відомо 16 типів гемаглютиніну й 9 типів нейрамінідази.

Вірус грипу В як і вірус грипу А, здатний змінювати свою антигенну структуру. Однак ці процеси виражені менш чітко, чим при грипі типу А. Віруси типу В не викликають пандемії й звичайно є причиною локальних спалахів й епідемій, що іноді охоплюють одну або кілька країн. Спалахи грипу типу В можуть збігатися з такими грипу типу А або передувати йому. Віруси грипу В циркулюють тільки в людській популяції (частіше викликаючи захворювання в дітей).

Вірус грипу С мало вивчений. Відомо, що на відміну від вірусів А и В, він містить тільки 7 фрагментів нуклеїнової кислоти й один поверхневий антиген. Інфікує тільки людину. Симптоми хвороби легкі, або не проявляються взагалі. Він не викликає епідемій і не приводить до серйозних наслідків. Є причиною спорадичних захворювань, частіше в дітей. Антигенна структура не піддається таким змінам, як у вірусів типу А. Захворювання, викликані вірусом грипу С, часто збігаються з епідемією грипу типу А. Клінічна картина така ж, як при легких і помірковано важких формах грипу А.

Вірус грипу найбільш стійкий за низьких температур – він може зберігатися при температурі 4° С протягом 2–3 тижнів; прогрівання при температурі 50–60° С викликає інактивацію вірусу протягом кількох хвилин, дія дезінфікуючих розчинів – миттєво.

За багато років з'явилася безліч варіантів вірусів як типу А, так і типу В. У зв'язку із цим була розроблена **міжнародна система кодування**, завдяки якій кожен варіант одержав свій код, наприклад А/Банкок/1/79(Н3N2):

1. Позначення типу вірусу (А, В або С) = А;
2. Географічне місце виділення вірусу = Банкок
3. Порядковий номер виділеного в даному році й у даній лабораторії вірусу = 1
4. Рік виділення = (19)79
5. Позначення антигенного підтипу = Н3N2

Тема 12. Небезпека сучасних біотехнологічних виробництв

Білки: будова, синтез.

Білки – це високомолекулярні, органічні, азотовмісні біополімери, які складаються в основному з амінокислот. В поліпептидних ланцюгах амінокислотні залишки повторюються багато разів. При цьому кожний індивідуальний білок має свою строгу послідовність амінокислотних ланок. Всі білки в залежності від будови поділяються на прості – протеїни і складні – протеїди. Протеїни – складаються лише з амінокислот. Протеїди – складаються з амінокислот та небілкових компонентів (вуглеводів, ліпідів, нуклеотидів та ін.).

В організмі людини зустрічається понад 5 млн. типів білкових молекул. Така різноманітність забезпечується комбінацією 20 амінокислот. Кожний конкретний білок характеризується постійним складом амінокислот та їхньою певною послідовністю.

Амінокислоти сполучаються між собою ковалентним зв'язком, який виникає між карбоксильною групою однієї амінокислоти та аміногрупою іншої. Міцний зв'язок, який утворюється між двома амінокислотами, називається **пептидним**.

Під **первинною структурою білка** розуміють число і послідовність амінокислот, з'єднаних між собою пептидними зв'язками в поліпептидний ланцюг (рис.2).

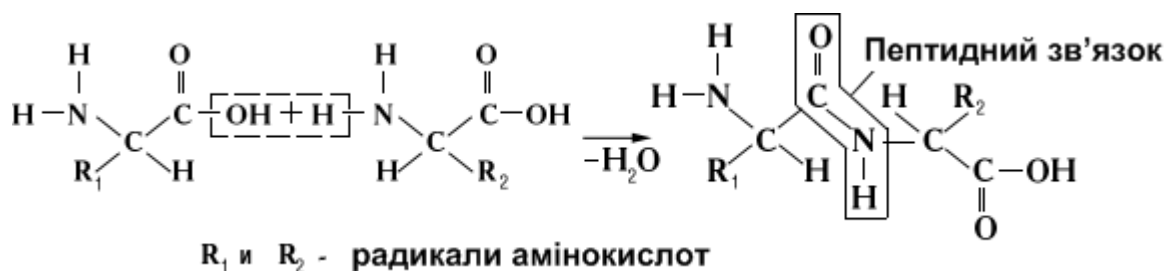
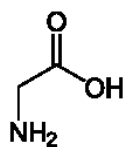
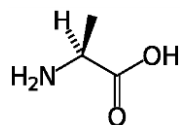


Рис. 2 Схема утворення пептидного зв'язку

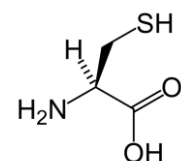
Простіші та структурні формули деяких амінокислот наведені нижче:



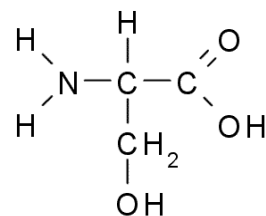
H_2NCH_2COOH гліцин



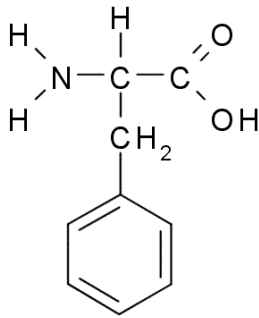
$CH_3CH(NH_2)COOH$ аланін



$HSCH_2CH(NH_2)COOH$ цистеїн

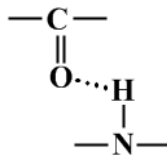


$HOCH_2CH(NH_2)COOH$ серін



$C_6H_5CH_2CH(NH_2)COOH$ фенілаланін

Вторинна структура — спіралізація поліпептидного ланцюга. Пептидні ланцюги, згортаються у спіраль за рахунок виникнення водневих зв'язків між киснем карбоксильної групи одного залишку амінокислоти і воднем аміногрупи іншої амінокислоти, віддаленої по ланцюжку від неї на відстань чотирьох амінокислотних залишків. Хоча водневі зв'язки між $>C=O$ і $-NH-$ групами значно слабші за пептидні, однак велика їх кількість разом формують досить міцну спіральну структуру.



Третинна структура — просторове укладення попередньо спіралізованого поліпептидного ланцюга. Третинна структура виникає внаслідок скручування вторинної спіральної структури в клубок (глобулу) як якісно нове утворення. Третинна структура, забезпечується силами гідрофобної взаємодії між радикалами амінокислот, іонними та водневими зв'язками. Важлива роль у стабілізації третинної структури належить дисульфідним зв'язкам ($-S-S-$), що виникають між залишками амінокислоти цистеїну.

Четвертинна структура з'єднання кількох молекул білка, що перебувають в третинній структурі. Стабілізація четвертинної структури визначається гідрофобними, іонними і водневими зв'язками.

Під впливом різних фізико-хімічних чинників (солі важких металів, кислоти, луги, спирти, висока температура, тиск, різні види опромінення, ультразвук тощо) структура та властивості білків можуть змінюватися. Процес порушення природної (нативної) структури білка або розгортання поліпептидного ланцюга без руйнування пептидних зв'язків називають **денатурацією**. За умов припинення дії негативних факторів, білок іноді може відновлювати свою нативну структуру — відбувається його **ренатурація**. В організмі можлива часткова денатурація білків яка пов'язана з їхніми функціями (рухова, сигнальна, ферментативна тощо). Процес руйнування первинної структури білків необоротний, він називається **деструкцією**.

Основні **біологічні функції білків**:

Будівельна (структурна). Білки є складовою частиною плазматичних мембран. З білків складаються мікротрубочки і мікрофіламенти, які виконують роль

скелета клітини. Головним компонентом хрящів, сухожилків є білок колаген, еластичної сполучної тканини (зв'язок) — еластин, кісток — остеїн.

Ферментативна (каталітична) функція білків реалізується в здійсненні і регуляції всіх біохімічних реакцій, які відбуваються в клітинах за участю ферментів — біокаталізаторів.

Захисна. Білки запобігають ушкодженню клітин, органів й організму в цілому. В організмі хребетних тварин утворюються захисні білки — імуноглобуліни (або антитіла). Це спеціалізовані білки, які здатні "розпізнавати" і знешкоджувати бактерії, віруси, чужорідні для організму білки. Білки крові — фібрин, тромбoplastин і тромбін — беруть участь у процесах її згортання, запобігаючи втраті крові.

Регуляторна функція полягає у регуляції обміну речовин. Це гормони білкової природи. Інсулін та глюкагон регулюють обмін глюкози, гормон АКТГ стимулює ріст і активність кори наднирників.

Сигнальна функція важлива для вибіркового поглинання клітиною певних речовин та для її захисту. Сигнальні білки на поверхні клітинної мембрани здатні змінювати свою структуру під дією певних хімічних сполук здійснюючи таким чином реагування (зв'язувати їх чи передавати сигнали про зміни в інші ділянки плазматичної мембрани, або всередину клітини).

Рухова або функція скорочування білків забезпечує всі види рухів, на які здатні біологічні об'єкти різних рівнів організації, починаючи з цитоплазми, органел клітини і закінчуючи цілим організмом.. Актин і міозин — білкові нитки міофібрил, що утворюють м'язи.

Запасаюча функція білків полягає у відкладанні їх про запас. Запасними білками є альбумін пташиних яєць, казеїн молока ссавців та ін.

Транспортну функцію виконують білки, що беруть участь у процесі переміщення речовин у організмі та через клітинні мембрани. Є білки, що транспортують розчинені у крові гази — O_2 , і CO_2 , (гемоглобін); міоглобін переносить O_2 , в м'язах; альбумін сироватки служить для транспорту жирних кислот, ліпідів.

Енергетична функція білків полягає в тому, що при їх розщепленні в клітині виділяється енергія. При розщепленні 1 г білка вивільняється 17,2 кДж енергії.

ДНК: структура, функції.

У більшості організмів генетична інформація зберігається у вигляді ДНК, лінійного полімеру із чотирьох типів мономерних одиниць — дезоксирибонуклеотидів, або просто нуклеотидів, які зв'язані в довгий ланцюг фосфодиефірними зв'язками.

Типова молекула ДНК складається із двох спірально закручених полінуклеотидних ланцюгів довжиною від кількох тисяч до кількох мільйонів нуклеотидів. Нуклеотиди з різних ланцюгів комплементарно зв'язані між собою водневими зв'язками таким чином, що дезоксиаденозинмонофосфат завжди взаємодіє з дезокситимідинмонофосфатом (пари А–Т), а дезоксигуанозинмонофосфат — з дезоксицитидинмонофосфатом (пари Г–Ц). Розходження у послідовності, нуклеотидов, у молекулах ДНК лежать в основі генетичного розмаїття.

Спадкові ознаки стійко передаються від батьків до потомства, тобто послідовність нуклеотидів у ДНК повинна точно копіюватися (реплікуватися). У процесі реплікації два батьківські ланцюги ДНК розкручуються, розділяються й на кожному з них синтезується дочірній ланцюг. Нуклеотидна послідовність, що несе генетичну інформацію, при цьому зберігається, тому що в процесі синтезу кожен нуклеотид у дочірньому ланцюзі сполучається тільки з комплементарним йому нуклеотидом у матричному, ланцюзі.

Експресія генів – реалізація генетичної інформації від ДНК через РНК у синтез поліпептидів і білків.

Експресія генів здійснюється в кілька етапів. Спочатку на матриці ДНК синтезується мРНК. Цей процес називається **транскрипцією**. Послідовність пуринових і піримідинових основ мРНК комплементарна основам ланцюга ДНК, що кодує: аденину ДНК відповідає урацил РНК, цитозину ДНК – гуанін РНК, тиміну ДНК – аденін РНК і гуаніну ДНК – цитозин РНК. Таким чином, триплети ДНК транскрибуються у комплементарні триплети РНК.

Гени представляють собою лінійні полімери ДНК, які з'єднані у довгі ланцюги і разом з білками хроматину утворюють хромосоми. У більшості генів людини послідовність нуклеотидів, що кодують білок, розділена на «інформативні» сегменти (екзони), між якими перебувають послідовності нуклеотидів, що не кодують (інтрони).

Синтезована мРНК піддається у ядрі істотним змінам, зокрема видаляються інтронні послідовності (**сплайсинг**). Потім мРНК виходить через ядерну оболонку в цитоплазму, де використовується як матриця для синтезу білка (**трансляція**). Для цього мРНК приєднується до рибосоми, що складається з рибосомальної рРНК і білків.

Починається трансляція із приєднання амінокислоти до «своєї» тРНК і перенесення у такому виді на комплекс із рибосоми і мРНК. Одна з петель кожної тРНК має триplet нуклеотидів – антикодон, комплементарний кодону мРНК. Це забезпечує відповідність між послідовністю триплетів у мРНК і послідовністю амінокислотних залишків у білковій молекулі, що синтезується на рибосомі.

За участю цитоплазматичних білків – факторів (фактора початку синтезу – **ініціації**, фактора подовження синтезу – **елонгації** й фактора закінчення синтезу **термінації**) між амінокислотами, що вибудовуються в ланцюг відповідно до послідовності кодонів мРНК, утворюються пептидні зв'язки. По досягненні термінального кодона синтез припиняється, і білок відокремлюється від рибосоми.

Генетичний код: загальні відомості.

Нуклеотидна послідовність гена визначає послідовність амінокислот у білку. Ця відповідність забезпечує генетичний код. Три сусідніх нуклеотиди в молекулі ДНК становлять триplet, а послідовність нуклеотидів у триpletі – е кодом (кодonom) певної амінокислоти. Кодони є для кожної з 20 амінокислот, що входять до складу білка. Відповідність кодонів у ДНК певним амінокислотам називають генетичним кодом. За невеликими виключеннями генетичний код універсальний для всіх живих організмів. Через те що чотири

нуклеотиди об'єднані у триплет дають 64 різні варіанта, а амінокислот усього 20, то більшість амінокислот кодується більш ніж одним кодоном іншими словами: генетичний код є виродженим.

Генетичний код має наступні особливості:

1. Код – триплетний , тобто одна амінокислота задається послідовністю із трьох нуклеотидів – кодоном .
2. Код не перекривається , тобто в послідовності основ перші три основи кодують одну амінокислоту, три наступні основи – іншу й т.д.
3. Код є виродженим: майже кожній амінокислоті відповідає кілька кодонів–синонімів.
5. Генетичний код – універсальний , тобто всі живі організми (евкаріоти, прокаріоти й віруси) використовують однаковий код.

Генетична інженерія – конструювання *in vitro* функціонально активних генетичних структур (рекомбінантних ДНК) і спадково змінених організмів. При цьому можливі три основні напрямки – введення генів в клітини бактерій і дріжджів, в соматичні клітини (рослин, тварин, людини) і в зародкові клітини.

Основні процедури в генній інженерії – одержання генетичного матеріалу (фрагментів ДНК – генів), введення гібридної ДНК (яка містить цільові гени) в клітину, включення внесених генів в генетичний апарат клітини. Іноді застосовують операцію виключення із клітини певних генів. Гени для маніпуляцій можна одержати за допомогою хіміко-ферментного синтезу, безпосередньо виділити із генома донорських клітин, шляхом копіювання інформаційних іРНК.

Роботи в області генетичної інженерії включають чотири основних етапи: 1) одержання потрібного гена; 2) його вбудовування в генетичний елемент (вектор), здатний до реплікації; 3) введення гена, що входить до складу вектора, в організм-реципієнт; 4) ідентифікація (скринінг і селекція) клітин, які отримали бажаний ген (гени).

Інструментами для маніпулювання з генетичним матеріалом служать два типа ферментів. Перший тип – ендонуклеази (рестриктази), здійснюють процес розриву молекули ДНК на фрагменти в точно визначеному місці. Під дією рестриктаз можуть утворюватись фрагменти, які мають на своїх кінцях структури, що можуть з'єднуватись одна з одною, – так звані “липкі” кінці у вигляді коротких гомологічних послідовностей нуклеотидів і фрагменти ДНК, які не мають такої здатності “тупі” кінці. Зчленування фрагментів, які не мають “липких” кінців здійснюється під дією другої групи ферментів – лігаз. (до “тупого” кінця приєднують лігазою одноланцюговий “липкий” кінець а до іншого фрагменту комплементарний йому. При змішуванні їх розчинів “липкі кінці знаходять один одного і з'єднуються водневими зв'язками а потім їх зшиває лігаза (рис. 3)). Однак зараз вже відкриті лігази, що здатні з'єднувати тупі кінці.



Рис. 3 Схема синтезу рекомбінантної ДНК

Новостворену послідовність ДНК (рекомбінантна ДНК) вбудовують в геном організму переважно у вигляді плазміди. Плазміда – позахромосомне утворення, що є автономною спадковою структурою, несе інформацію кількох генів у вигляді невеликої циклічної ДНК. Плазміди можуть переносити від однієї до іншої клітини гени вірулентності, при цьому організм раніше непатогенний стає патогенним. Плазміди, а також віруси і бактеріофаги служать інструментом для перенесення чужорідної генетичної інформації. вони використовуються в генетичній інженерії в якості **векторів**. **Вектор** – це молекула ДНК, що здатна переносити в клітину чужорідну генетичну інформацію і забезпечувати там її розмноження або рідше включення в геном господаря.

Гени еукаріотів мають мозаїчну структуру, складені із ділянок, що кодують білок – екзонів і проміжних – інтронів. В результаті процесінгу мРНК інтронні ділянки вирізаються. У бактерій на відміну від еукаріотів в генах немає інтронів і тому в рекомбінантних молекулах бактерій еукаріотний білок не синтезувався. Вихід було знайдено із відкриттям спеціальних ферментів – ревертаз. За допомогою ревертаз на основі мРНК можна одержати ДНК – копію, що не містить інтронів. При цьому бактерія набуває здатності синтезувати білки вищих рослин, тварин, людини (інсулін, соматотропін, інтерферони та ін.).

Інтеграція трансгенів із хромосомами соматичних і генеративних клітин.

Головне завдання генної інженерії одноклітинних мікроорганізмів – конструювання плазмідної ДНК, що може реплікуватись автономно і містити цільовий ген разом із усіма необхідними регуляторними елементами для його експресії та створення умов для збереження даної рекомбінантної конструкції у значній кількості копій. Проблеми інтеграції чужорідного гену із генетичним апаратом прокаріотів практично немає (вона досить легко вирішується за допомогою векторів на основі ДНК фагів і транспозонів).

В клітинах еукаріотів справа інша. В принципі люба чужа ДНК, що введена в соматичну клітину, здатна вбудовуватись в хромосоми, хоча ефективність цього процесу мала (10^{-7} активів інтеграції в перерахунку на одну клітину). Суттєво підвищити ефективність інтеграції (соматичних і

генеративних клітин) можуть лише ретровірусні вектори. В той же час вони не здатні забезпечити сайт-специфічну інтеграцію. Ефективність інтеграції і трансформації досягає найбільших величин під час мікроін'єкції рекомбінантної ДНК в ядра клітин. Слід відмітити випадковий характер такої інтеграції трансгену, що також знижує ефективність трансформації (можливість включення трансгену в ділянки геному де взагалі не відбувається експресії генів, або відбувається їх сильне інгібування).

Мозаїцизм трансгенних тварин. Загальний недолік методів введення чужорідних генів в генеративні клітини – практично невідворотній генетичний мозаїцизм. Він полягає в тому, що трансген присутній не в усіх клітинах тварин. Найпоширеніше пояснення мозаїцизму зводиться до того, що інтеграція трансгену в генеративних клітинах може запізнюватись по відношенню до реплікації ДНК.

Основні види небезпек, що пов'язані із генетичною модифікацією організмів.

1. Експресія послідовностей ДНК, виділених із патогенних організмів, може підвищити вірулентність генетично модифікованих організмів (ГМО)
2. Послідовності ДНК, що вбудовують, не описані належним чином, наприклад, під час створення геномних бібліотек ДНК із патогенних мікроорганізмів
3. Генні продукти мають потенційну фармакологічну активність
4. Генні продукти несуть інформацію про токсини.
4. Імунний статус реципієнта може зазнати ушкодження
5. Наслідки впливу не повністю передбачувані.

Багато модифікацій не охоплюють гени, продукти яких у своїй основі шкідливі, але побічні ефекти можуть виникнути й у результаті зміни існуючих непатогенних ознак. Модифікація нормальних генів може призвести до зміни патогенності. При спробі визначити ці потенційні небезпеки слід враховувати наступні моменти (список не повний):

1. Зростання інфективності або патогенності.
2. Можливість розблокування мутацій, що заблоковані, в організмі реципієнта в результаті вбудовування стороннього гена.
3. Наявність у сторонньому гені детермінанти патогенності з іншого організму.
4. Вплив генетичної модифікації на чутливість ГМО до антибіотиків або інших форм терапії.
5. Можливість повного знищення ГМО.

Оцінка необхідна в тих випадках, коли генний продукт, що вбудовують, має відомі біологічно й фармакологічно-активні властивості, які можуть мати шкідливий вплив наприклад:

1. Токсини
2. Цитокіни
3. Гормони
4. Регулятори генної експресії
5. Фактори вірулентності або енхансери
6. Онкогенні послідовності
7. Стійкість до антибіотиків

8. Алергени.

У таких випадках необхідно робити оцінку рівня експресії, необхідного для досягнення біологічної й фармакологічної активності.

1. Чутливість організму «хазяїна» до нових факторів, що вбудовують
2. Патогенність штаму хазяїна, включаючи вірулентність, інфективність і вироблення токсинів
3. Модифікація кола «хазяїв»

Принципи біобезпеки

Оцінка потенційного ризику мікробіологічних агентів.

Для проведення оцінки мікробіологічного ризику варто брати до уваги:

1. Патогенність агента та його інфекційну дозу.
2. Потенційні наслідки інфікування.
3. Природні шляхи передачі інфекції.
4. Інші можливі шляхи інфікування (маніпуляції в лабораторних умовах, парентеральний, повітряно-краплинний, із їжею).
5. Стабільність агента у навколишньому середовищі.
6. Генетичні й інші маніпуляції з організмом, які можуть розширити коло «хазяїв» агента або змінити чутливість агента до відомих й ефективних схем лікування.
7. Наявність на місцях ефективних профілактичних і терапевтичних засобів профілактики.

Групи патогенності мікроорганізмів 1 – 4. Найбільш небезпечні мікроорганізми 1 и 2 груп патогенності.

За класифікацією прийнятою в США, Канаді і Японії, мікроорганізми найбільшого ступеня патогенності віднесені до 4-ї групи.

Роботи з мікроорганізмами, їхній облік, зберігання й транспортування регламентовані Санітарними правилами, які спрямовані на забезпечення особистої й суспільної безпеки при роботі і транспортуванні біоматеріалів, а також виключення несанкціонованої передачі й без облікового зберігання.

З метою забезпечення безпеки персоналу й виключення появи небезпечних патогенів у навколишньому середовищі використовується принцип зонування або категорювання приміщень. Відповідно до санітарних правил приміщення лабораторій по ступені небезпеки для персоналу розділяються на три зони: – **заразна зона** де проводяться дослідження з мікроорганізмами груп патогенності; – **умовно заразна зона** – дослідження не ведуться, здійснюється підготовча робота; – **чиста зона**.



Міжнародний знак біологічної небезпеки

Основи планування заходів під час НС біологічного походження.

При розробці плану дій у випадку НС варто розглянути включення наступних позицій:

1. Виявлення мікроорганізмів високого ризику
2. Визначення зон високого ризику, наприклад, лабораторій, місць зберігання, місць утримання тварин
3. Визначення персоналу й населення, що піддається ризику
4. Визначення відповідальних осіб й їхніх обов'язків, наприклад, співробітника по біологічній безпеці, персоналу, відповідального за біологічну безпеку, місцевий орган охорони здоров'я, клініцистів, мікробіологів, ветеринарів, епідеміологів, а також служби МНС і МВС.
5. Складання переліку лікувальних установ й ізоляторів, у які можуть бути поміщені постраждалі або інфіковані люди
6. Транспортування постраждалих або інфікованих людей
7. Перелік джерел одержання захисної сироватки, вакцин, ліків, спеціального устаткування й допоміжних засобів
8. Надання аварійних засобів, наприклад, захисного одягу, засобів дезінфекції, комплектів засобів для видалення пролитих хімічних і біологічних матеріалів, устаткування й допоміжних матеріалів для деконтамінації.

Принципи поводження із біологічно-небезпечним матеріалом.

Правила перевезення інфекційних матеріалів (будь-яким видом транспорту) ґрунтуються на прийнятих Організацією Об'єднаних Націй «Типових правилах перевезення небезпечних вантажів»

Під час перевезення інфекційних і потенційно інфекційних матеріалів використовується базовий принцип потрійного пакування. Система потрійного пакування складається із трьох шарів: первинний контейнер, вторинне пакування й зовнішнє пакування.

Первинний контейнер, у якому перебуває зразок, повинен бути герметичним і мати маркування, що вказує на його вміст. Він повинен бути загорнутий у достатню кількість абсорбуючого матеріалу, здатного поглинути всю рідину у випадку витікання або пошкодження контейнера.

Вторинне водонепроникне пакування використовується для захисту первинного контейнера (контейнерів). Кілька обгорнених первинних контейнерів можуть бути поміщені в одне вторинне пакування. Деякі нормативні документи містять положення, що регламентують обсяг й/або вагу впакованих інфекційних матеріалів.

Третій шар служить для захисту вторинного пакування від фізичного пошкодження під час перевезення.

Відповідно до самих останніх правил повинні також представлятися бланки даних про зразок, листи й інша інформація, що дозволяє ідентифікувати або описати зразок або встановити особистість перевізника й одержувача.

У випадку розлиття інфекційного або потенційно інфекційного матеріалу варто застосовувати наступну **процедуру очищення**.

1. Надягти рукавички й захисний одяг, включаючи, якщо буде потреба, захисні пристосування для обличчя й очей.
2. Накрити матеріал, що пролився, тканинним або паперовим рушником, щоб запобігти його подальшому поширенню.
3. Вилити відповідний дезінфікуючий засіб через рушник на матеріал, що пролився, і прилягаючу зону (як правило, для цієї мети достатньо 5 % розчину гіпохлорита натрію, але у випадку розлиття на борту літаків варто застосовувати четвертинні амонієві дезінфікуючі засоби).
4. Застосовувати дезінфікуючий засіб треба концентричними колами, починаючи із зовнішньої зони матеріалу, що пролився, і поступово просуваючись до центра.
5. Після закінчення належного періоду часу (наприклад, 30 хвилин), видалите весь матеріал. При наявності скла, що розбилося, або інших гострих предметів для їхнього збору використайте совок для сміття або шматок картону які потім покладіть у міцний контейнер для наступного знищення.
6. Очистите й продезінфікуйте ділянку розливу (якщо буде потреба, повторіть етапи 2–5).
7. Покладіть контаміновані матеріали у водонепроникний, стійкий до проколів контейнер для наступного видалення.
 7. Після успішної дезінфекції проінформуйте відповідні органи про те, що ділянка була деконтамінована.

Тема 13. Біотероризм

Особливість використання біологічних агентів як біологічної зброї

Саме поняття “терор”, на думку деяких фахівців, виникло саме під час Французької революції. (Терор – лат. terror – страх, застосування насильства, аж до фізичного знищення супротивника.

Канадський центр стратегічного аналізу, проаналізувавши більше 300 випадків хімічного тероризму, вважає, що найбільш поширеними й доступними хімічними речовинами для проведення терактів є:

- аварійно-хімічні небезпечні речовини (хлор, фосген, синильна кислота й ін.);
- отруйні речовини;
- психогенні й наркотичні речовини;
- природні отрути і токсини (стрихнін, рицин, бутулотоксин, нейротоксини).

Особливу небезпеку являє застосування швидкодіючих фосфорорганічних отруйних речовин у замкненому об’ємі приміщень із приточно-витяжною вентиляцією. Великі швидкості поширення повітряних потоків з отруйними речовинами в місцях скупчення значних мас людей можуть привести до колосального числа жертв.

У якості бактеріальних (біологічних) засобів можуть бути використані різні збудники. Для ураження людей це збудники бактеріальних захворювань (чума, туляремія, бруцельоз, сибірська виразка, холера), збудники вірусних захворювань (натуральна віспа, жовта лихоманка, венесуельський енцефаломієліт коней, лихоманка Денге), збудники рикетсіозів (висипний тиф,

плямиста лихоманка Скелястих гір, Ку-лихоманка), збудники грибкових захворювань (кокцидіодомікоз, поккардіоз, гістоплазмоз). Для ураження тварин можуть бути застосовані збудники ящуру, чуми великої рогатої худоби, чуми свиней, сибірської виразки, сапу, африканської лихоманки свиней, помилкового сказу й інших захворювань. Для знищення рослин можуть використовуватися збудники іржі хлібних злаків, фітофторозу картоплі, пізнього зів'янення кукурудзи й інших культур, а також комахи-шкідники сільськогосподарських рослин, Нарешті, для рослин небезпечні фітотоксиканти, дефоліанти, гербіциди й інші хімічні речовини.

Перераховані біологічні агенти можуть потрапити в руки терористів у результаті викрадення з установ, що здійснюють виробництво вакцинних препаратів від особливо небезпечних інфекцій. Крім того, біологічні агенти можуть бути виготовлені нелегально у лабораторних умовах.

Особливістю бактеріологічної (біологічної) зброї є наявність схованого періоду дії, протягом якого уражені залишаються при здоров'ї й виконують свої обов'язки, а потім раптово занедужують. Схований період може бути різним, наприклад, при зараженні чумою чи холерою може тривати від кількох годин до 3 діб., туляремією – до 6 діб, висипним тифом – до 14 діб. Відмінність біологічної зброї від хімічної у непомітності її застосування й репродуктивності агента – бактерії й віруси у сприятливому середовищі розмножуються самі. Міжнародна конвенція по біологічній зброї 1972 р. заборонила її виробництво й застосування в будь-якій формі. Сучасна щільність населення й інфраструктура такі, що у випадку спрямованого зараження локалізувати осередок зараження практично неможливо. Великі міста беззахисні перед такою загрозою. Ефективного засобу протистояти наслідкам використання біологічної зброї в наш час немає. Єдиним запобіжником служить природна відраза людини до подібному до методу знищення подібних собі.

Біотехнологія й військові програми

Біологічні технології, як, втім, всі інші технології, можуть мати подвійне призначення. Розвиток біотехнології сприяє не тільки новим досягненням на благо людства але й створенню систем удосконалювання біологічної зброї.

Необхідно відзначити, що стримують використання біологічних засобів знищення інтелектуальні, етичні й психологічні фактори.

В аналітичному огляді центра стратегічних і міжнародних досліджень США (CSIS) у розділі: “Нові типи біологічної зброї” описано нові типи біологічної зброї та ті, що можуть бути розроблені у найближчі роки.

Бінарна біологічна зброя. Бінарною цю зброю називають тому, що вона представлена двома елементами, кожний з яких окремо не представляє небезпеки. У свою чергу об'єднання цих двох елементів або форм веде до розвитку інфекційного процесу. Як правило, ці елементи представлені вірусом і хелперним вірусом (вірусом-помічником) який активує основний.

Зброя на основі сконструйованих генів і живих форм. Цей вид зброї заснований на одержанні так званих синтетичних організмів. Це організми, у яких у лабораторних умовах змінена звичайна послідовність генів, тобто гени перетасовані (shuffling), або в їхній геном включено нові гени (networks). Після таких маніпуляцій організм, зокрема вірус, може отримувати нові властивості.

Так, він може ставати стійким до існуючих методів боротьби. Слід зазначити, що таке перетасування генів може відбуватися й у природних умовах, чим і пояснюються катастрофічні наслідки від відомих збудників. Так, змінений вірус грипу «Іспанка» в 1918 році забрав життів більше, ніж Перша світова війна.

“Генно-терапевтична зброя”. До цього виду зброї відносять трансформовані (генетично змінені) віруси, які несуть гени “троянського коня” Маються на увазі ретровіруси, аденовіруси, поксвіруси. Якщо подібний вірус, що несе гени “троянського коня”, попадає в організм людини, то він придушує імунітет, вражає статеві й соматичні клітини.

Стелс-віруси (невидимки). Цей підхід заснований на тім факті, що люди звичайно є носіями декількох груп вірусів, тобто в популяції людей існує постійне вірусне навантаження: наприклад, вірус герпеса, цитомегаловіруси, вірус Епштейна – Барра, вірус SV-40. У звичайних умовах ці віруси можуть ніколи не проявлятися, і ми навіть не будемо знати про їхнє існування в нашому організмі.

Якщо з якихось причин ці віруси “пробуджуються” в організмі, то вони викликають хвороби, такі як рак й інші важко виліковні патології. Через те, що дія цих вірусів може не проявлятися тривалий час, ними можна інфікувати (заражати) людей протягом ряду років, а потім, як відзначалося в доповіді CSIS, здійснювати шантаж населення.

Зброя хвороби зміни хазяїв. Однією з особливостей вірусів є їхня здатність вражати тільки вузьке коло хазяїв: віруси рослин не здатні уражати тварин, віруси, що уражають гризунів, можуть не уражати людей, і т.д.

Однак якщо за певних причин вірус міняє свого хазяїна, то відносно нового хазяїна він може й найчастіше проявляє ще більшу агресивність, що може призводити до летальних наслідків. Такі випадки відбуваються в природі. Прикладами є вірус ВІЛ, хантавірус, вірус Марбурга, Ебола й ін.

Якщо штучно змінити геном, що призведе до зміни хазяїна, то можна одержати високолетальну зброю масового ураження .

Сконструйовані (designer) хвороби можуть бути отримані штучно, на основі методів молекулярної біології й рекомбінантних ДНК. Після цього конструюється патоген, що здатний ці хвороби викликати. Зокрема явище апоптозу, також може бути використане для знищення життя. Мова йде про розробку таких “продуктів”, які будуть запускати загибель клітин по програмі природної смерті. **Апоптоз** – це природна запрограмована загибель клітин: у випадку запуску цієї програми, що існує в клітині, клітина сама себе руйнує. За нормальних умов апоптоз забезпечує процес старіння організму.

Етнічна зброя

Зброя, що вибирає жертви за етнічною ознакою. У рамках створення "етнічної бомби" використовують успіхи медицини по ідентифікації відмітних генів, які мають деякі групи людей, для подальшого створення генетично змінених бактерій або вірусів які здатні уражати саме ці групи людей.

Агротероризм

Агротероризм – використання хімічної або біологічної зброї проти підприємств сільського господарства або харчової індустрії. Агротероризм небезпечний не тільки через прямі матеріальні збитки, що він може завдати сільському господарству й торгівлі. Одним з наслідків спалахів інфекційних захворювань, що не передаються людям, є зменшення ділової активності у постраждалій країні або регіоні й падіння обсягів туризму. Колосальний збиток може нанести не епідемія, а просте використання у сільському господарстві шкідливих компонентів. В 2001 році у Бельгії прем'єр-міністр змушений був піти у відставку, після того як з'ясувалося, що в кормі для курей містився канцероген діоксин. Збиток сільського господарства Бельгії оцінюється в \$1 млрд.

Способи розпізнавання потенційних патогенів

1. Розпізнавання за допомогою реакцій аглютинації й преципітації
2. Розпізнавання за допомогою біочипів

Існує два основних типи біочипів. Перший тип – це мікроматриці різних сполук, головним чином біополімерів, імобілізованих у мікрокапілярах на поверхні скла, у мікрокраплинах гелю. Іншим типом біочипів "мікролабораторії". Ефективність біочипів обумовлена можливістю паралельного проведення великої кількості специфічних реакцій і взаємодій молекул біополімерів, таких як ДНК, білки, полісахариди, один з одним і низькомолекулярними компонентами.

На рис. 4 показаний принцип дії олігонуклеотидного біочипа, заснований на комплементарних взаємодіях основ аденіна (А) з тіаміном (Т) і гуаніна (G) із цитозином (С) у двох нитках ДНК. Якщо послідовність основ в одному ланцюгу ДНК (або олігонуклеотиді) комплементарна послідовності іншого ланцюга, то утворюється стабільна двохланцюгова спіраль – дуплекс. Якщо імобілізувати в одному з елементів мікрочипа одноланцюговий олігонуклеотид ДНК, то при додаванні до мікрочипа мічених флюоресцентними барвниками фрагментів ДНК, наприклад генома людини, буде відбуватися їх високоспецифічна взаємодія. Олігонуклеотидний елемент біочипа специфічно зв'яже лише комплементарну послідовність із всіх можливих послідовностей подібної довжини. У результаті флюоресцентне світіння спостерігається тільки на цьому елементі біочипа.

Але для систем біологічної детекції основною залишається проблема розпізнавання нових небезпечних агентів.

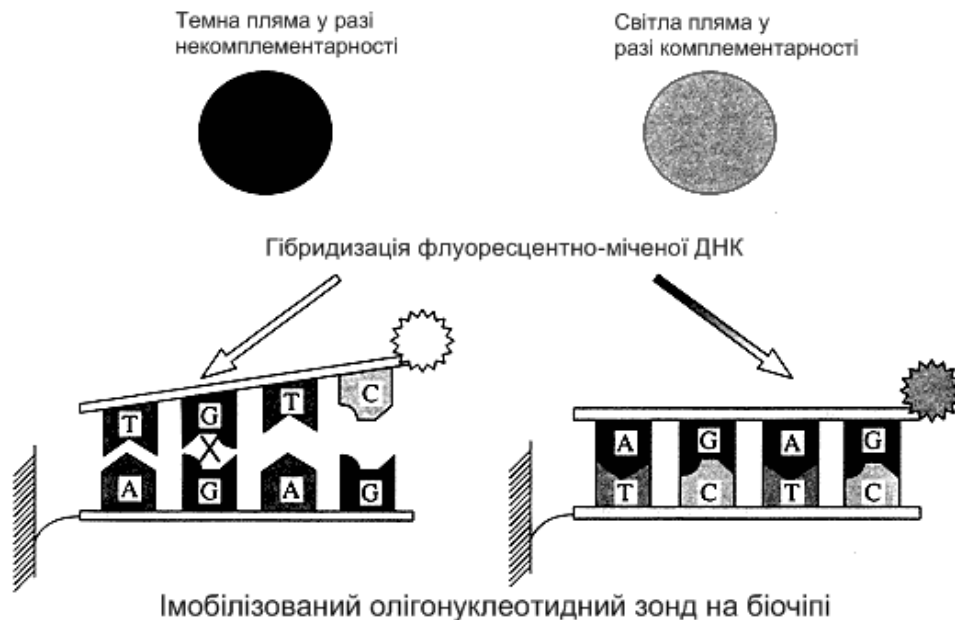


Рис. 4. Схема утворення дуплекса ДНК на біочипі

Рейтинг біоагентів по ймовірності використання у якості біологічної зброї

I група (висока ймовірність використання, рейтинг * >. 15)		II група (можливе використання, рейтинг 10-14)		III група (слабка ймовірність використання, рейтинг <10)	
Збудник інфекції	Рейтинг	Збудник інфекції	Рейтинг	Збудник інфекції	Рейтинг
Віспа	26	Бруцельоз	13	Сказ	8
Чума	23	Японський енцефаліт	13	Черевний тиф	7
Сибірська виразка	21	Жовта лихоманка	13	Дизентерія	6
Ботулізм	21	Холера	13	Стафілокок	5
Вірусний енцефаліт лімфоцитарний	20	Дифтерія	12	ВІЛ	5
Туляремія	20				
Ку-лихоманка	20				
Лихоманка	18				
Марбурга	17				
Грип	17				
Сап	17				
Висипний тиф	17				

*Критерії для визначення рейтингу біоагентів:

- 1) чутливість людини до мікроба;
- 2) доза, що інфікує, при аерозольному шляху інфікування;
- 3) контагіозність;
- 4) можливі шляхи інфікування;

- 5) стійкість в аерозолі й у навколишньому середовищі;
- 6) характер захворювання (важкість, летальність, тривалість хвороби й ін.);
- 7) можливість масового виробництва біоагента (культивування, фізико-хімічні форми, зберігаємість, аерозолювання...);
- 8) можливість експрес-діагностики;
- 9) наявність засобів профілактики;
- 10) наявність засобів лікування.;

Контрольні питання

1. Основні ознаки живих організмів.
2. Будова і функції клітинних органел.
3. Відмінність рослинної і тваринної клітин.
4. Характеристика основних класів патогенів, та хвороб, які вони викликають.
5. Способи захисту від дії основних класів патогенів.
6. Основні види небезпек природного походження.
7. Способи поширення інфекційних захворювань.
8. Механізм формування набутого та уродженого імунітету.
9. Механізм захисної дії імуноглобулінів.
10. Роль лімфоцитів у імунній реакції організму.
11. Види та шляхи утворення лімфоцитів.
12. Реакції аглютинації і преципітації, їх сутність та роль у імунній відповіді організму.
13. Антиген – антитіло, сутність процесу взаємодії.
14. Основи забезпечення активного і пасивного імунітету.
15. Роль ізоантитіл у імунній реакції організму.
16. Імунізація, види імунізації.
17. Вірус грипу, його будова.
18. Функції поверхневих білків вірусу грипу.
19. Природа мінливості вірусу грипу, явище реасортації.
20. Білки. Функції білкових молекул.
21. Структура білкової молекули.
22. Будова нуклеїнових кислот.
23. Функції нуклеїнових кислот, ДНК, РНК.
24. Ген. Етапи експресії гена.
25. Генетичний код, його особливості.
26. Генна інженерія, основні етапи та інструменти у процесі створення генномодифікованого організму (ГМО).
27. Основні види небезпек, пов'язані із створенням ГМО.
28. Основи планування заходів під час НС біологічного походження.
29. Принципи поводження із біологічно-небезпечним матеріалом.
30. Характеристика основних агентів, які можуть бути використані у якості біологічної зброї.
31. Особливості використання біологічних агентів у якості зброї.
32. Характеристика нових типів біологічної зброї.

33. Агротероризм. Основні напрямки запобігання небезпечним проявам.
34. Способи розпізнавання потенційних патогенів.