Лекция № 7. Промышленные яды и основы токсикометрии

Вопросы.

1. Биологическое действие промышленных ядов – основные типы действия токсических веществ: общетоксическое, раздражающее, фиброгенное, аллергенное, канцерогенное, мутагенное;
2. Элементы токсикометрии и критерии токсичности промышленных ядов: смертельные и эффективные дозы и концентрации; пороговые концентрации при однократном и хроническом воздействии веществ; зоны острого и хронического действия; предельно допустимые концентрации;
3. Факторы, определяющие воздействие промышленных ядов на организм человека;
4. Классификация факторов, определяющих развитие отравлений
5. Комбинированное действие промышленных ядов; токсический эффект при воздействии нескольких вредных веществ: однонаправленное, разнонаправленное, алдитивное, потенцирование, синергизм и антогонизм.

**Промышленные яды**– химические вещества, используемые на производстве и оказывающие при нарушении правил техники безопасности и гигиены труда вредное действие на организм человека.

Воздействуя на организм человека, промышленные яды могут оказывать неблагоприятное влияние на потомство.

По характеру воздействия на организм человека химические вещества подразделяются на:

· ***Общетоксические химические вещества*** (углеводороды, спирты, анилин, сероводород, синильная кислота и ее соли, соли ртути, хлорированные углеводороды, оксид углерода), которые вызывают расстройства нервной системы, мышечные судороги, нарушают структуру ферментов, влияют на кроветворные органы, взаимодействуют с гемоглобином.

· ***Раздражающие вещества*** (хлор, аммиак, диоксид серы, туманы кислот, оксиды азота и др.) воздействуют на слизистые оболочки, верхние и глубокие дыхательные пути.

· ***Сенсибилизирующие вещества*** (органические азокрасители, диметиламиноазобензол и другие антибиотики) повышают чувствительность организма к химическим веществам, а в производственных условиях приводят к аллергическим заболеваниям

· ***Канцерогенные вещества*** (бенз(а)пирен, асбест, нитроазосоединения, ароматические амины и д.р.) вызывают развитие всех раковых заболеваний. Этот процесс может быть отдален от момента воздействия вещества на годы и даже десятилетия.

· ***Мутагенные вещества*** (этиленамин, окись этилена, хлорированные углеводороды, соединения свинца и ртути и д.р.) оказывают воздействие на неполовые (соматические) клетки, входящие в состав всех органов и тканей человека, а также на половые клетки (гаметы). Воздействие мутагенных веществ на соматические клетки вызывают изменения в генотипе человека, контактирующего с этими веществами. Они обнаруживаются в отдаленном периоде жизни и проявляются в преждевременном старении, повышении общей заболеваемости, злокачественных новообразований. При воздействии на половые клетки мутагенное влияние сказывается на последующее поколение, иногда в очень отдаленные сроки.

· Химические вещества, влияющие на ***репродуктивную функцию*** человека (борная кислота, аммиак, многие химические вещества в больших количествах), вызывают возникновение врожденных пороков развития и отклонений от нормальной структуры у потомства, влияют на развитие плода в матке, послеродовое развитие и здоровье потомства.

Три последних вида вредных веществ (мутагенные, канцерогенные, и влияющие на репродуктивную способность) характеризуются отдаленными последствиями их влияния на организм. Их действие проявляется не в период воздействия и не сразу после его окончания. А в отдаленные периоды, спустя годы и даже десятилетия.

**3.Биологическое действие химических веществ на организм человека**

Биологическое действие химических веществ на организм человека изменяет его гомеостаз (относительное постоянство состава и свойств внутренней среды и устойчивость основных физиологических функций организма), т.е. способность организма к авторегуляции при изменении окружающей среды.

Авторегуляцию биологической системы следует рассматривать как регуляцию динамического состояния открытой системы, подверженной биологическому ритму. При этом гомеостаз включает в себя не только динамическое постоянство биологического объекта, но и устойчивость его основных биологических функций. А воздействие вредного вещества может вызывать не только изменение определенных параметров биологического объекта, но и повреждение систем регулирования гомеостаза, т.е. нарушение последнего. Для сохранения гомеостаза в условиях разнообразных химических воздействий в процессе эволюции выработалась специальная система биохимической детоксикации. При относительно малых воздействиях вредных веществ нарушение гомеостаза не происходит.

 **Распределение, превращение и выделение ядов из организма.**

По распределению в тканях и прониканию в клетки химических веществ можно разделить на две основные группы: неэлектролиты и электролиты.

***Неэлектролиты***, растворяющиеся в жирах и липоидах, подчиняются закону Овертона и Майера, согласно которому вещество тем скорее и тем в большем количестве проникает в клетку, чем больше его растворимость в жирах, иначе говоря, чем больший коэффициент (К) распределения между жирами и водой:

 К= растворимость в масле**/**растворимость в воде

Это объясняется тем, что оболочка клеток содержит много липоидов. Для данной группы химических веществ барьеров в организме не существует: распределение неэлектролитов в организме при динамическом поступлении их определяется в основном условиями кровоснабжения органов и тканей, например, мозг, содержащий много липоидов и имеющий богатую кровеносную систему, насыщается этиловым эфиром очень быстро, в то время как другие ткани, содержащие много жира, но с плохим кровоснабжением насыщаются эфиром очень медленно. Насыщение анилином мозга происходит очень быстро, в то время как околопочечный жир, имеющий слабое кровоснабжение, насыщается очень медленно.

Удаление неэлектролитов из тканей также зависит в основном от кровоснабжения: после прекращения поступления яда в организм быстрее всего освобождаются от него органы и ткани, богатые кровеносными сосудами. Из мозга, например, удаление анилина происходит значительно быстрее, чем из околопочечного жира. В конечном итоге неэлектролиты после прекращения поступления их в организм распределяются во всех тканях равномерно.

Способность ***электролитов*** проникать в клетку резко ограничена и, как полагают, зависит от заряда ее поверхностного слоя. Если поверхностность клетки заряжена отрицательно, она не пропускает анионов, а при положительном заряде она не пропускает катионов. Распределение электролитов в тканях очень не равномерно. Наибольшее количество свинца, например, накапливается в костях, затем в печени, почках, мышцах, а через 16 дней после прекращения его поступления в организм весь свинец переходит в кости. Фтор накапливается в костях, зубах и в небольшом количестве в печени и коже. Марганец в основном откладывается в печени и в небольших количествах в костях и сердце, еще меньше – в мозге, почках и др. Ртуть в основном откладывается в выделительных органах – почках и толстом кишечнике.

К особенностям распределения в организме электролитов относятся прежде всего их способность быстро удаляться из крови и, накапливаясь в отдельных органах, образовывать в организме ***депо***. Для свинца и фтора депо образуется в костях, для ртути – в выделительных органах, для марганца – в печени.

Некоторые вещества этой группы, например, свинец, не попадают в головной и спинной мозг, т.к. задерживаются гемато-энцефалическим барьером.

**Судьба ядов в организме**. Поступившие в организм яды подвергаются разнообразным превращениям.

Почти все органические вещества подвергаются превращениям путем различных химических реакций: окисления, восстановления, образования парных соединений с некоторыми кислотами (гликуроновой, серной, аминокислотами). Не подвергаются превращениям лишь химически инертные вещества, как например, бензин, выделяющийся из организма в неизменном виде.

Бензол окисляется до фенола и др. веществ. Толуол окисляется в бензойную кислоту и т.д. Некоторые спирты жирного ряда окисляются до углекислоты и воды, за исключением метилового спирта, окисляющегося в ядовитые продукты – формальдегид и муравьиную кислоту.

Неорганические химические вещества также подвергаются в организме изменениям. Характерной особенностью этих веществ является способность откладываться в каком-либо органе, чаще всего в костях, образуя депо. Некоторые неорганические вещества окисляются: нитриты – в нитраты, мышьяковистая кислота – в мышьяковую, сульфиды – в сульфаты. Цианистые соединения превращаются в роданистые.

Результатом превращения ядов в организме большей частью является их обезвреживание. Вновь образующиеся продукты менее токсичны или из-за большей полярности (следовательно, меньшей силы действия, меньшей способности проникать в клетку), или из-за большей растворимости и, следовательно, быстрого выведения из организма почками.

Однако имеется исключение из этого общего правила, когда в результате превращений образуются более токсические вещества. Например, метиловый спирт окисляется до формальдегида и муравьиной кислоты; метилацетат гидролизуется и расщепляется на метиловый спирт и уксусную кислоту.

Токсическое действие бензола на кроветворные органы, в частности лейкопоэз, связано с продуктами его превращения – фенольными метаболитами (фенол). Поэтому меры профилактики могут осуществляться путем предотвращения процессов окисления бензола, что достигается применением серусодержащих аминокислот – цистеина, цистина, метионина, содержащихся в пищевых продуктах: творог, овсяная мука, рисовые отруби и др., а также витаминов Е и С.

Таким образом, знание процессов превращения ядов в организме позволяет влиять на эти процессы с целью ускорения их обезвреживания.

Нужно полагать, что обезвреживание ядов может происходить в разных органах, но основную роль в этом процессе играет печень. Существенное значение в обезвреживании ядов имеет нервная регуляция.

***Выделение ядов из организма***. Яды выделяются через легкие, почки, ЖКТ и кожу. Через легкие выделяются летучие вещества, не изменяющиеся или медленно изменяющиеся в организме. Скорость выделения зависят от коэффициента растворимости в крови (***коэффициент распределения***): чем меньше коэффициент распределения, тем быстрее выделяется вещество. Так, например, через легкие быстро выделяются бензин, бензол, хлороформ, этиловый эфир, медленно – спирты, ацетон, сложные эфиры.

Через почки выделяются хорошо растворимые в воде вещества и продукты превращения ядов в организме. Плохо растворимые вещества, например, тяжелые металлы – свинец, ртуть, а также марганец, мышьяк выделяются через почки медленно.

Через ЖКТ выделяются плохо растворимые или нерастворимые вещества: свинец, ртуть, марганец, сурьма и др. Некоторые вещества (свинец, ртуть) выделяются вместе со слюной в полости рта.

Через кожу сальными железами выделяются все растворимые в жирах вещества. Потовыми железами выделяются ртуть, медь, мышьяк, сероводород и др.

Вещества, растворимые в жирах, например спирт, хлороформ, бензол и др., выделяются также с грудным молоком.

***Баланс ядов в организме***. Существенное значение имеет соотношение между поступлением яда в организм и его выделением или превращением. Если выделение яда или превращение происходит медленнее, чем его поступление, то яд способен накапливаться в организме, т.е. *кумулироваться* и длительно действовать на организм. Типичными в этом отношении ядами являются тяжелые металлы – свинец, ртуть и др., а также фтор. Неэлектролиты, хорошо растворимые в воде и крови, медленно сорбируются в организме и еще медленнее выделяются; они также способны накапливаться. Летучие органические вещества с малым коэффициентом распределения (бензин, бензол и др.) быстро сорбируются в организме и выделяются, не накапливаясь.

**Характер действия ядов, зависимость от концентрации и дозы.**

Все промышленные яды оказывают общее действие на организм. При этом для ряда токсических веществ характерно преимущественное действие в точке своего приложения – местное – (кислоты, щелочи, соли некоторых металлов), другие же оказывают резорбтивное действие, не вызывая поражение непосредственно на месте соприкосновения с тканями.

Часть ядов, кроме общего, оказывают избирательное действие по отношению к тем или иным органам и системам. Окись углерода, например, обладает высоким сродством к гемоглобину, образуя с ним соединение, которое связывает кислород крови. Избирательным действием на гемоглобин обладают также нитро- и аминопроизводные бензола и его гомологов, образуя метгемоглобин.

Многие промышленные яды являются химически аллергенами, способными вызывать аллергические реакции: дерматит, бронхиальную астму, крапивницу, сывороточную болезнь, заболевания крови и т.д.

Аллергенами могут быть разнообразные химические агенты: неорганические соединения (ртуть, кобальт, никель, мышьяк, хром, платина, бериллий); альдегиды – формальдегид и т.д.

Большинство аллергенов могут быть как сенсибилизирующими, так и разрешающими агентами. Так некоторые азокрасители, в т.ч. азобензол, не вызывают сенсибилизацию, но могут быть разрешающими агентами при имеющейся сенсибилизации к др. химичиским агентам.

Концентрация и дозы. Практический вопрос представляют концентрации ядов в воздухе, вдыхание которых может вызвать тот или иной эффект в организме, и дозы вещества, поступающего в организм через кожу или ЖКТ, способные вызвать определенные изменения.

Различают концентрации (дозы):

* минимальные абсолютно смертельные, вызывающие 100% гибель экспериментальных животных (LD100),
* средние смертельные концентрации, вызывающие гибель 50% экспериментальных животных (LD50);
* минимальные смертельные концентрации, вызывающие гибель единичных экспериментальных животных.

Для практики важно знать ***концентрации (дозы),*** вызывающие острые, подострые и хронические отравления; в последнем случае имеются в виду концентрации (дозы), вызывающие отравления при длительном их действии.

Особое значение имеют ***пороговые концентрации***, вызывающие начальные признаки воздействия ядов на организм. Различают ***пороги острого и хронического*** ***действия***, устанавливаемые при однократном или длительном поступлении яда в организм. Величины пороговых концентраций в большой мере зависят от лабильности исследуемой функции.

Так, например, по начальным клиническим признакам пороговая концентрация окиси углерода составляет 240 мг/м3 , а по изменениям условнорефлекторной деятельности и иммунобиологической реактивности - 20мг/м3 .

Наиболее чувствительна к ядам нервная система, поэтому величина пороговых концентраций чаще всего определяется по изменениям безусловной и условной рефлекторной деятельности. Весьма чувствительным тестом для установления величины пороговых концентраций является также иммунобиологическая реактивность, точнее образование антител. В некоторых случаях, например, для фосфорорганических соединений, весьма чувствительным специфическим показателем является снижение активности холинэстеразы. Вообще же для определения величин пороговых концентраций необходимы исследования ряда функций с учетом их интегративности и специфичности изменений при воздействии данного яда.

Обоснованное определение величин пороговых концентраций имеет большое значение, т.к. они являются исходным критерием для установления ***предельно допустимых концентраций (ПДК)*** вредных веществ в воздухе рабочей зоны, т.е. таких концентраций, которые при ежедневной работе в пределах восьми часов в течение всего рабочего стажа не могут вызвать у работающих каких-либо отклонений от нормального состояния или заболеваний, обнаруживаемых современными методами исследования непосредственно в процессе работы или в отдаленные сроки.

При установлении ПДК за исходный критерий принимаются начальные физиологические изменения в ответ на минимальные концентрации вещества, оказывающие влияние на организм и установленные при длительном воздействии, например, в течение полугода или года. Но к этой пороговой концентрации принято вводить гарантийную поправку (уменьшение в несколько раз) в зависимости от диапазона токсичности, т.е. разницы между пороговой и смертельной концентрацией. Чем меньше диапазон токсичности, тем большая требуется поправка.

Полученные таким образом предельно допустимые концентрации являются только ориентировочными. Для окончательного нормирования требуется проверка, осуществляемая длительным, например 5-летним наблюдением за состоянием здоровья людей, работающих в условиях, при которых концентрация яда в воздухе не превышает предельно допустимую.

Кроме экспериментального метода определения предельно допустимых концентраций ядов, которые приняты в государстве, предложен ряд расчетных методов. Они могут считаться предварительными, и результаты, полученные этими методами, подлежат уточнению.

ПДК имеют весьма важное значение для гигиенической оценки санитарных условий труда.

Для гигиены особо важное значение имеет установление зависимости эффекта действия яда от дозы, концентрации и длительности действия. Химические вещества действуют по разному типу в зависимости от их структуры.

Так, одна группа веществ, поступая в организм, накапливается и прочно связывается с тканями. В этом случае говорят о ***материальной кумуляции***. При этом однократно воздействующая концентрация (доза) этих веществ не играет решающей роли, а имеет значение суммарное количество вещества, что в значительной мере зависит от длительности действия, т.е. ***времени***.

Другая группа веществ, наоборот, не вызывает необратимых изменений в тканях, а лишь функциональные; иначе говоря, эти вещества обладают свойством вызвать ***функциональную кумуляцию***, кумуляцию физиологических процессов. Для этой группы веществ решающее значение имеет концентрация (доза): если концентрация будет ниже пороговой, физиологические изменения в организме не наступят, несмотря на длительное действие.

Для количественного выражения кумулятивного процесса пользуются ***коэффициентом кумуляции*** – отношением суммарной дозы вещества, вызывающей определенный эффект при дробном введении, к величине дозы, дающей такой же эффект при однократном введении.

**Связь между токсическим действием веществ и их химической структурой и физическими свойствами.**

Существует тесная связь между химической структурой, физическими свойствами вещества и их токсическим действием.

Н.В. Лазаревым показано, что токсичность неэлектролитов возрастает с увеличением значения коэффициента распределения масло/вода. Е.И. Люблиной установлено, что по мере количественных изменений некоторых физико-химических констант веществ меняется и неэлектролитное действие, на основании чего выделены два типа наркотиков:

* *первый тип* – более гидрофильные неэлектролиты: этиловый спирт, этиловый эфир, ацетон и др.;
* *второй* – резко гидрофильные неэлектролиты: бензин, бензол, толуол, ксилол.

***По правилу Ричардсона, в гомологическом ряду сила наркотического действия возрастает с увеличением числа атомов углерода в молекуле.***

Если принять силу наркотического действия этилового спирта за 1, то сила наркотического действия остальных спиртов выражается следующим образом: метиловый спирт (СН3ОН) – 0,8, этиловый спирт (С2Н5ОН) – 1, пропиловый спирт (С2Н5СН2ОН) – 2 и т.д.

Это правило верно для большой группы углеводородов, кроме углеводородов ароматического ряда; оно может служить ориентиром для выбора в гомологическом ряду органического растворителя с меньшим наркотическим действием.

С усилением наркотического эффекта возрастает и ***гемолитическое действие веществ.***

Важно также так называемое ***правило разветвленных цепей***, согласно которому наркотические действия ослабляются с разветвлением цепи углеродных атомов. Установлено также, что углеводороды, имеющие одну длинную боковую цепь, оказывают большее наркотическое действие, чем их изомеры, имеющие несколько коротких боковых цепей. Замыкание цепи углеродных атомов усиливает действие вещества.

Биологическая активность вещества возрастает с увеличением кратных связей, т.е. с увеличением непредельности соединения ***(правило кратных связей).*** Наркотическое действие этана слабее, чем этилена, а действие последнего слабее, чем ацетилена.

Непредельность вообще оказывает влияние на химическую активность. Так, например, с увеличением непредельности усиливаются раздражающие свойства вещества. Так непредельные спирты и альдегиды оказывают сильное раздражающее действие, а насыщенные спирты – пропиловый и бутиловый – слабое.

Резко меняется действие вещества при введении галоидов в молекулу углеводорода, в частности атома хлора. Хлорзамещенные углеводороды жирного ряда очень токсичны, вызывают жировое перерождение паренхиматозных органов. Такого же характера токсичностью обладают хлорзамещенные спирты. Эти же соединения вызывают значительные поражения нервной системы и оказывают сильное раздражающее действие.

Представляет интерес в отношении связи структуры химического вещества и его биологического действия большая группа нитро- и аминопроизводных бензола и его гомологов. Характер действия таких веществ резко меняется: наркотическое действие не проявляется, а на первый план выдвигается специфическое действие на кровь (образование метгемоглобина), на ЦНС, на паренхиматозные органы (дегенеративные изменения).

Увеличение в молекуле числа групп NO2  придает веществу большую токсичность.

Опасность отравления в значительной степени зависит от физических свойств вещества: летучести, агрегатного состояния, растворимости и др.

Выше было указано, что наркотическое действие углеводородов в гомологическом ряду возрастает с увеличением числа углеродных атомов. Так как при этом параллельно повышаются молекулярный вес и точка кипения, снижается летучесть веществ, то в результате, при прочих равных условиях, уменьшается опасность отравления ими через дыхательные пути и увеличивается опасность отравления через кожу.

Большое значение в отношении опасности отравления имеет агрегатное состояние. Твердые органические вещества проникают через кожу медленно и так же медленно могут вызывать отравление. Из неэлектролитов, растворяющихся в липидах, наиболее опасны при поступлении через кожу те, которые имеют маслянистую или кашецеобразную консистенцию.

В отравлении химическими веществами, находящимися в воздухе в виде пыли, большое значение приобретает дисперсность: с увеличением ее ускоряется сорбция и быстрее проявляется действие яда.

Существенное значение имеет также растворимость твердых веществ в воде и жидкостях организма. Чем выше растворимость, тем больше опасность отравления: например, сернистый свинец плохо растворим и поэтому менее ядовит, чем другие соединения свинца; мышьяк и его сернистые соединения нерастворимы в воде и поэтому неядовиты, окислы же мышьяка растворимы и очень ядовиты.

**Действие ядов на организм при различных температурных условиях.**

Практический интерес представляет действие ядов в условиях высокой температуры воздушной среды. При высокой температуре воздуха увеличенный объем легочной вентиляции и скорость кровообращения усиливают сорбцию паров и газов через легкие, и признаки отравления в этом случае наступают быстрее, чем в условиях нормальной температуры. В условиях высокой температуры воздуха вследствие ускорения кровотока в коже такие яды, как неэлектролиты, растворяющиеся в жирах и липоидах, проникают через нее значительно быстрее. Этим объясняется тот факт, что в производстве нитро- и аминопроизводных бензола и его гомологов отравления происходят чаще в жаркое время года.

В этих случаях быстрее наступают признаки отравления, однако в самом течении его различий не наблюдается. Более тяжелое течение отмечается в том случае, когда нарушается теплоотдача организма и происходит задержка тепла в нем вследствие нарушения терморегуляции. Например, в опытах на белых мышах, у которых терморегуляция нарушается при температуре воздуха 350 и выше, несмертельные концентрации ядов вызывали гибель животных при этой температуре. В то же время адаптированные к температуре 350  животные не погибали. Для практики важен вывод, что присутствие паров токсических веществ в воздухе в условиях высокой температуры повышает опасность отравлений, особенно при нарушении терморегуляции.

**Действие производных ядов на организм в связи с работой.**

Во время физической работы объем легочной вентиляции и минутный объем сердца увеличиваются, вследствие чего возрастает скорость сорбции паров и газов ядов через легкие, гораздо раньше появляются признаки отравления.

Особого внимания требует выполнение физической работы в условиях вдыхания паров и газов, нарушающих обмен веществ в результате наступающей аноксемии или гипоксемии, например, при отравлении окисью углерода. В условиях гипоксемии кислородный потолок может быть значительно снижен, и тогда организм не в состоянии получить количество кислорода соответственно кислородному запросу при физической работе.

При отравлении динитрофенолом потребление кислорода резко увеличивается, и физическая работа в этих условиях, требующая дополнительного кислорода, может привести организм к полной аноксемии.

**Питание и производственные яды.**

Качественный состав пищи оказывает влияние на обезвреживание ядов в организме. При диете, бедной углеводами, резко ослаблен синтез парных соединений с глюкуроновой кислотой; углеводное питание повышает резистентность к таким ядам, как фосфор, хлороформ; кислая пища способствует образованию парных соединений с фенолом и синтезу глюкуроновой кислоты; кальциевые соли повышают резистентность организма при отравлении четыреххлористым углеродом.

Таким образом, спецпитание для рабочих по составу пищевых веществ должно быть установлено с учетом механизма действия яда или группы ядов и путей их обезвреживания.

Особое значение при производственных интоксикациях имеют витамины. При авитаминозах организм более чувствителен к ядам. Витамин С благоприятно влияет при отравлении свинцом, динитрофенолом и др. ядами. Витамин В1 оказывает лечебное и профилактическое действие при отравлении ядами, вызывающими поражение нервной системы.

В советское время не существовало вполне обоснованных рекомендаций в отношении питания при контакте с отдельными группами ядов. Считалось, что рабочим, подвергающимся влиянию производственных ядов, нужно предоставить полноценное в количественном и качественном отношении смешанное питание, состоящее из всех необходимых пищевых веществ, минеральных солей и витаминов (молоко следует рассматривать как высокой ценности пищевой продукт, способствующий повышению сопротивляемости организма, а не как универсальное противоядие или нейтрализующее вещество).

Комбинированное действие промышленных ядов.

В производственных условиях довольно часто происходит комбинированное действие на организм двух или нескольких ядов одновременно. Очень часты комбинации СО и О2  в кузнечных, литейных и других цехах; СО и SO2 при взрывных работах; паров бензола, нитробензола и окислов азота в производстве нитробензола и пр.

Возможны три основных типа комбинированного действия химических веществ:

* синергизм – когда одно вещество усиливает (потенцирует) действие другого вещества;
* антагонизм – когда одно вещество ослабляет действие другого;
* суммация (аддитивное действие) - когда действие веществ суммируется.

 Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что в большинстве случаев промышленные яды в сочетании действуют по типу суммации. В практике это важно знать при гигиенической оценке воздушной среды. Так, например, если в воздухе присутствуют пары двух раздражающих веществ, для которых установлена предельно допустимая концентрация по 10 мг/м3  для каждого, то это значит, что в комбинации они окажут такое же действие, как 20 мг/м3  какого-либо одного из этих веществ.

Для гигиенической оценки воздушной среды при условии аддитивного действия газов предложена формула:

$$\frac{a}{x}+\frac{a}{x}+…=1$$

Где а1, а2  - обнаруженные в воздухе концентрации, х1, х2  - предельно допустимые концентрации этих веществ.

Аддитивное действие ядов в комбинации при гигиенической оценке воздушной среды учтено в санитарных нормах проектирования промышленных предприятий.

Y - какое либо свойство биологического объекта; Х - концентрация или доза вредного вещества, характеризующаяся его воздействием на биологический объект; ХБ - безопасный уровень воздействия вещества

Область Х1-X2- эта область гомеостаза. Часть этой области с относительной постоянной функцией называется ***гомеостатическим плато.*** Оно, как правило, более выпукло у биологических объектов низшего иерархического уровня. Кроме, того это плато в действительности представляет собой несколько «размытую» область, так как оптимальные параметры биологического объекта (Y) не строго постоянны во времени, а колеблются в определенных пределах. Вне области Х1-Х2 значение Х0 - это значение Х, характерное для нормального функционирования объекта. Значения Х1 и Х2 называются ***критическими*** (пороговыми) значениями Х. область гомеостаза - это область отрицательной обратной связи, так как организм работает в сторону возвращения системы в исходное (стационарное) состояние. При сильных нарушениях гомеостаза объект может перейти в область положительной обратной связи, когда изменения, вызванные воздействием вредных веществ, могут стать необратимыми, и объект все дальше и дальше будет отклоняться от стационарного состояния.

Изучение биологического действия химических веществ на человека показывает, что вредное их воздействие всегда начинается с определенной пороговой концентрации.

3. ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЯДОВ.

Распределение токсичных веществ в организме зависит от трех основных факторов: пространственного, временного и концентрационного.

Пространственный фактор определяет пути наружного поступления и распространения яда. Это распространение во многом связано с кровоснабжением органов и тканей, поскольку количество яда, поступающего к данному органу, зависит от его объемного кровотока, отнесенного к единице массы тканей. Наибольшее количество яда в единицу времени поступает обычно в легкие, почки, печень, сердце, мозг. При ингаляционных отравлениях основная часть яда поступает в почки, а при пероральных — в печень, так как соотношение удельного кровотока печень/почки составляет примерно 1:2. Кроме того, токсический процесс определяется степенью чувствительности к яду рецепторов “избирательной токсичности”. Особенно опасны в этом отношении токсичные вещества, вызывающие необратимые поражения клеточных структур (например, при химических ожогах тканей кислотами или щелочами). Менее опасны обратимые поражения (например, при наркозе), вызывающие только функциональные расстройства.

Под временным фактором подразумеваются скорость поступления яда в организм и скорость его выведения из организма, т.е. он отражает связь между временем действия яда и его токсическим эффектом.

Концентрационный фактор, т.е. концентрация яда в биологических средах, в частности в крови, считается основным в клинической токсикологии. Определение этого фактора позволяет различать токсикогенную и соматогенную фазы отравления и оценить эффективность дезинтоксикационной терапии.

Исследование динамики концентрационного фактора помогает обнаружить в токсикогенной фазе отравлений два основных периода: период резорбции, продолжающийся до момента достижения максимальной концентрации токсичного вещества в крови, и период элиминации — от этого момента до полного очищения крови от яда.

С точки зрения токсикодинамики специфическая симптоматика отравлений, отражающая “избирательную токсичность” ядов, наиболее ярко проявляется в токсикогенной фазе, особенно в период резорбции. Для последнего характерно формирование тяжело протекающих патологических синдромов острых отравлений, таких как экзотоксический шок (Экзотоксический шок — реакция организма на чрезвычайное по своей силе или длительности острое химическое воздействие с признаками шокового состояния; является разновидностью гиповолеми-ческого шока), тосическая кома, желудочно-кишечные расстройства, асфиксия и т.д. В соматогенной фазе обычно развиваются патологические синдромы, лишенные выраженной токсикологической специфичности. Клинически они трактуются как осложнения острых отравлений: энцефалопатия, пневмония, острая почечная недостаточность (ОПН) или острая печеночно-почечная недостаточность (ОППН), сепсис и т.д.