

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**  
**Белорусский национальный технический университет**  
**Кафедра «Инженерная экология»**

Электронный учебно-методический комплекс  
по учебной дисциплине

**«ОСНОВЫ БИОХИМИИ И ТОКСИКОЛОГИИ»**

для специальности

1-57 01 02 Экологический менеджмент и аудит в промышленности

**Минск ◊ БНТУ ◊ 2020**

*Составитель: О.Н.Кузьмина*

**Рецензенты:** Кафедра экологического мониторинга и менеджмента Учреждения образования «Международный государственный экологический институт им. А.Д. Сахарова» Белорусского государственного университета;  
заведующий научно-исследовательской лабораторией «Экопром», к.т.н. Глуховский Виктор Иванович

Электронный учебно-методический комплекс (ЭУМК) содержит сведения об основах биохимии и токсикологии, современном направлении развития этих наук. В ЭУМК представлены современные данные о токсическом действии ксенобиотиков начиная с биомолекул и клетки и заканчивая человеком и биосферой, раскрыты вопросы строения, классификации и реагирования основных биомолекул, входящих в состав всех живых организмов, на токсическое воздействие ксенобиотиков. Сформировано представление об основных экотоксикантах, их токсикометрических показателях, путях поступления в организм, биотрансформации и выведения их из организма, а также о методах и путях снижения токсического действия ксенобиотиков

ЭУМК предназначен как для самостоятельной подготовки студентов очной и заочной форм обучения, так и для проведения практических занятий со студентами, имеющими различный уровень подготовки.

© БНТУ, 2020

© Кузьмина О.Н. 2020

## Пояснительная записка

ЭУМК по учебной дисциплине «Основы биохимии и токсикологии» представляет собой комплекс систематизированных учебных и методических материалов, а также дидактических средств обучения. Он предназначен для использования в образовательном процессе по специальности 1-57 01 02 «Экологический менеджмент и аудит в промышленности». ЭУМК разработан в соответствии с учебной программой по учебной дисциплине «Основы биохимии и токсикологии» для специальности, утвержденной 21.06.2018 г., регистрационный № УД - ФГДЭ 89-36/уч.

Цель ЭУМК - помочь студентам, магистрантам, аспирантам и педагогам сформировать целостную систему знаний в области структуры биомолекул и их роли в качестве мишени при взаимодействии с ядами, механизмов поступления, распределения, метаболизма и выделения ядов из организма, процессов адаптации и привыкания к токсическим веществам с целью их возможной коррекции.

ЭУМК способствует успешному осуществлению учебной деятельности, дает возможность планировать и осуществлять самостоятельную работу студентов, обеспечивает рациональное распределение учебного времени по темам учебной дисциплины и совершенствование методики проведения занятий.

ЭУМК по учебной дисциплине «Основы биохимии и токсикологии» включает 4 модуля:

1. Теоретический. Содержит сведения о комплексном токсическом действии ксенобиотиков начиная с биомолекул и клетки и заканчивая человеком и биосферой, вопросы строения, классификации и реагирования основных биомолекул, входящих в состав живых организмов, на токсическое воздействие ксенобиотиков.
2. Практический. Содержит практические работы по учебной дисциплине «Основы биохимии и токсикологии»
3. Вспомогательный. Содержит учебную программу по дисциплине «Основы биохимии и токсикологии».
4. Информационный. Содержит перечень актуальной литературы.

## **Перечень материалов**

Электронный учебно-методический комплекс (ЭУМК) содержит сведения об основах биохимии и токсикологии, современном направлении развития этих наук, необходимых студенту для выполнения практических работ. В ЭУМК представлены современные данные о синтетическом токсическом действии ксенобиотиков начиная с биомолекул и клетки и заканчивая человеком и биосферой. Рассмотрены вопросы строения, классификации и реагирование основных биомолекул, входящих в состав всех живых организмов, на токсическое воздействие ксенобиотиков. Приведены систематизированные и структурированные сведения об основных экотоксикантах, их токсикометрических показателях, путях поступления в организм, биотрансформации и выведения их из организма. Рассмотрены методы и пути снижения токсического действия ксенобиотиков.

# Оглавление

<b>I. ОСНОВЫ БИОХИМИИ.....</b>	<b>8</b>
1.1. Основы биохимии. Свойства, особенности и химический состав биомолекул .....	8
1.2. Углеводы .....	13
Практическая работа № 1. Углеводы .....	32
1.3. Липиды.....	36
Практическая работа № 2. – Липиды .....	48
1.4. Аминокислоты, белки .....	52
Практическая работа № 3. Аминокислоты и белки.....	72
1.5. Нуклеиновые кислоты.....	76
Практическая работа № 4. Нуклеиновые кислоты. ....	97
1.6. Витамины .....	100
Практическая работа № 5. Витамины .....	115
1.7. Ферменты .....	116
<b>II. ОСНОВЫ ТОКСИКОЛОГИИ.....</b>	<b>124</b>
2.1. . Предмет и задачи токсикологии. Классификация токсикантов ....	124
2.2. Токсические вещества в окружающей среде. ....	131

Практическая работа № 6. Токсиканты в продуктах питания .....	159
2.3. Основные параметры токсикометрии .....	164
Практическая работа № 7. Расчет токсикометрических показателей химических веществ по физико-химическим константам. ....	177
2.4. Кумуляция, адаптация и привыкание к действию токсикантов.....	186
2.5. Рецепторы как место реализации токсического действия ядов. Основные стадии взаимодействия яда с биообъектами.....	195
Практическая работа № 8. Расчетные методы определения временно допустимых концентраций воздуха рабочей зоны химических соединений .....	212
2.6. Соотношение между концентрацией яда, временем его действия и возникновением эффекта. Влияние различных факторов на действие ядов .....	219
2.7. Тиоловые яды и механизм их действия. Стойкие органические загрязнители (СОЗ).....	237
Практическая работа № 9. Кумуляция ТМ в организме .....	271
Практическая работа № 10. Первичный токсиколого-гигиенический паспорт нового соединения. Токсикометрические показатели пестицидов.....	280
ПРИМЕРНЫЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧЕБНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ УЧАЩИХСЯ .....	288
<b>УЧЕБНАЯ ПРОГРАММА .....</b>	<b>290</b>

<b>ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА.....</b>	<b>303</b>
---------------------------------------	------------

# I. ОСНОВЫ БИОХИМИИ

## 1.1. Основы биохимии. Свойства, особенности и химический состав биомолекул

*Предмет и задачи дисциплины. Структура и перспективы развития. Признаки живой материи. Классификация элементов по биологической роли и по содержанию в организме. Функциональные группы биомолекул. Характеристика основных классов биомолекул, их молярная масса.*

**Биохимия** – наука о химическом строении и функции веществ, входящих в состав живой материи, их превращениях в процессе жизнедеятельности. Она является основой для глубокого понимания всего, что происходит на более высоких уровнях организации живой материи и в первую очередь в клетках и живых организмах.

*Термин "биохимия" эпизодически употреблялся с середины XIX века, но в классическом смысле он был предложен и введен в научную среду в 1903 году немецким химиком Карлом Нейбергом (Carl Neuberg).*

Главной **задачей** биохимии является:

1) идентификация основных закономерностей биохимических процессов,

2) выяснения взаимосвязи между структурой и функциями биомолекул, участвующих в реакциях клеточного метаболизма

**Предмет** изучения биохимии:

1) химическая природа веществ, входящих в состав живых организмов

2) их превращения

3) связь этих превращений с деятельностью клеток, тканей, органов и организма в целом.

Объектами изучения биохимии являются различные живые организмы - вирусы, бактерии, растения, животные и организм человека.

**Перспективы биохимии**



Молекулярная генетика

- Клонирование
- Генная инженерия
- Гибридизация и т.д

Биотехнологии

- Протоинженерия
- Биоэлектроника
- Нанотехнологии
- Биомедицина
- Бионика и т.д.

### ***Структура биохимии***

Биохимия подразделяется на

1. структурную, изучающую химическое строение биомолекул,
2. метаболическую, изучающую обмен веществ и энергии,
3. функциональную биохимию, связанную с изучением взаимосвязи между химическими превращениями веществ в организме и их биологическими функциями.

### ***Признаки живой материи:***

- **способность к метаболизму, т.е. обмену веществ и энергии.**

Метаболизм включает две стадии:

- a) катаболизм – ферментативное расщепление крупных полимерных молекул до простых с выделением энергии химических связей (организм поглощает из внешней среды необходимые вещества и превращает их в вещества, специфичные для него. );
- b) анаболизм – ферментативный синтез крупных полимерных молекул из простых с использованием энергии;

- **сложность, высокий уровень структурной организации живой материи.**

Уровни организации живой материи:

молекулы → мембраны, субклеточные органы → клетка → ткани → органы → организм → популяция → биогеоценоз;

*Молекулярно-генетический уровень.* Любая живая система состоит из биологических макромолекул: белков, нуклеиновых кислот и других органических веществ. На молекулярно-генетическом уровне изучают физико-химические процессы, происходящие в

организме (синтез и распад белков, нуклеиновых кислот, липидов, обмен веществ и энергии, копирование генетической информации).

*Клеточный уровень.* Клетка - основная структурная, функциональная и генетическая единица организации подавляющего большинства живых организмов. Элементарное явление - реакции метаболизма. На клеточном уровне изучают строение клеток и клеточных компонентов. Метаболизм, происходящий на уровне клетки, необходим для осуществления жизни на других уровнях.

*Онтогенетический уровень.* Элементарной единицей жизни на этом уровне является особь. На онтогенетическом уровне изучают процессы, происходящие в организме, начиная с момента его зарождения и до прекращения жизни: особенности строения, физиологии, механизмы адаптации, поведение и т.д. Изменения, происходящие в течение всего периода индивидуального развития особи, составляют элементарное явление на данном уровне.

*Популяционно-видовой уровень.* Элементарная единица - популяция. В этой системе происходят элементарные эволюционные преобразования, такие как естественный отбор, мутации. На популяционно-видовом уровне изучают факторы, влияющие на численность популяций, их половой состав и др.

*Биогеоценотический и биосферный уровни.* Элементарная структура - биогеоценоз - это исторически сложившиеся устойчивые сообщества растений, животных и микроорганизмов, находящихся в постоянном взаимодействии с компонентами атмосферы, гидросферы и литосферы, т.е. целостная саморегулирующаяся и самоподдерживающаяся система. Элементарное явление на биосферном уровне связано с круговоротом веществ и энергии, происходящим при участии живых организмов.

Все уровни организации живого тесно соединены между собой, что свидетельствует о целостности живой природы.

- **изменчивость** – способность к самостоятельному реагированию на воздействие окружающей среды изменением химического состояния и функционирования;
- **способность к точному самовоспроизведению за счет передачи наследственной информации**

Время существования любой биологической системы ограничено. Для поддержания жизни необходим процесс самовоспроиз-

ведения, связанный с образованием новых структур, несущих генетическую информацию, которая находится в молекулах ДНК. На молекулярном уровне самовоспроизведение осуществляется на основе матричного синтеза, т.е. новые молекулы синтезируются в соответствии с программой, заложенной в структуре ранее существовавших молекул. Живые существа, имея ограниченный срок жизни, размножаясь, оставляют после себя потомство. Размножение организмов всех видов, обитающих на Земле, поддерживает существование биосферы.

#### ***Химический состав организма.***

**По количественному содержанию** в живом веществе химические элементы делят на:

- основные или биогенные элементы (N, O, C, и H - до 99% от массы клеток);
- макроэлементы (P, Na, K, Ca, Mg, S, Cl, Fe их содержание > 0,001%);
- микроэлементы (**Cu, Zn, I, Co, F, Br, Se, Mn, Mo** и др., содержание < 0,001).

Среди микроэлементов выделяют еще ультрамикроэлементы (**Si, Sn, Li, B, Al, Si, V, Cr, Ni**), их содержание не более 0,000001%. Выделяют также следовые элементы – **As, Au, Hg, Cd** и другие. Значение многих ультрамикроэлементов и следовых элементов в настоящее время неизвестно

**По биологической роли** элементы делят на:

- органоэлементы, или биоэлементы,— H, O, N, C, P, S;

Поскольку многие биомолекулы помимо **H, O, C и N** содержат также атомы **S и P**, эти шесть элементов являются мажорными (базовыми) макроэлементами, их называют органогенами.

- жизненно необходимые (биотические) элементы — Ca, K, Na, Cl, S, Mg, Fe, Cu, Co, Zn, Mn, Mo, I, Se;
- вероятно необходимые элементы — F, Si, Ti, V, Cr, Ni, As, Br, Sr, Cd;
- элементы с малоизученной ролью — Li, Al, As, Sn, Pb, Bi и другие.

***Свойства, особенности, химический состав биомолекул***

**Различают 4 основных класса биомолекул:**

Белки (протеины) – на их долю приходится основная часть живой материи в клетках. Они выполняют функции катализаторов, ферментов, способствуют транспорту веществ внутрь клетки и наружу, играют роль структурных элементов и т.д.

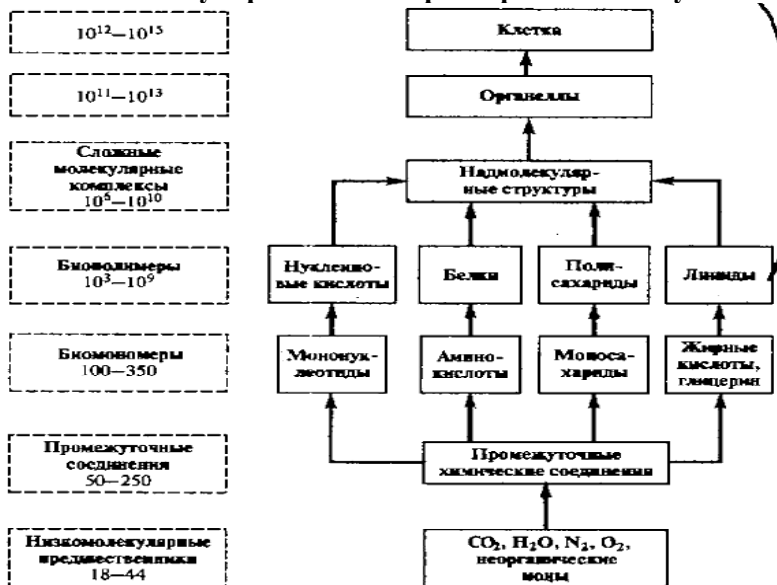
Углеводы – снабжают клетки энергией и используются в качестве структурных элементов:

Жиры- являются основным структурным элементом биомембран и служат запасом энергии в организме:

Нуклеиновые кислоты – обеспечивают хранение (ДНК), трансляцию и реализацию генетической информации (РНК)

Эти 4 наиболее важных видов биомолекул имеют одно важное общее свойство – все они являются крупными структурами с высоким молекулярным весом и поэтому называются макромолекулами

### Молекулярная масса и размеры биомолекул



## Функциональные группы биомолекул



## 1.2. Углеводы

*Определение и функции углеводов. Классификация углеводов. Строение углеводов. Моносахариды, дисахариды, олигосахариды, полисахариды. Качественное определение углеводов. Углеводный обмен в организме*

**Углеводы (сахара)**- поликарбоксильные соединения и их производные, основной энергетический источник и главный строительный материал клеток и плазматических мембран.

Будучи первичными продуктами фотосинтеза, углеводы являются первыми органическими веществами в круговороте углерода в природе и, таким образом, служат своеобразным мостом между органическими и неорганическими соединениями. Углеводы широко распространены в природе, особенно в растительном мире: до 80% сухого вещества растений приходится на долю углеводов. Содержание их в животных организмах – около 2% сухого вещества

Химический состав углеводов характеризуется их общей формулой  $C_m(H_2O)_n$ , где  $m \geq n$ . Количество атомов водорода в молекулах

углеводов, как правило, в два раза больше атомов кислорода (то есть как в молекуле воды). Отсюда и название — углеводы

### Функции углеводов

1. Выполняют функцию конструктивного материала, в виде разнообразных соединений с липидами, белками, нуклеиновыми кислотами, входят в состав клеток любого животного или растительного организма и человека. Они используются в качестве строительного материала.

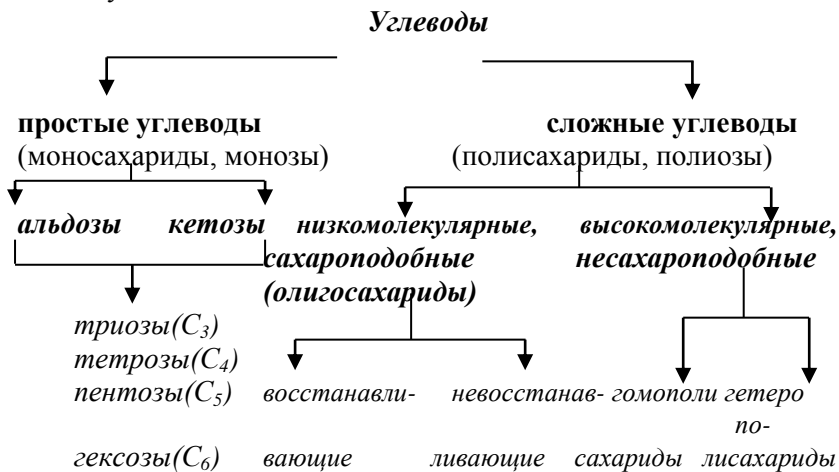
2. Служат аккумулятором и источником энергии (крахмал и гликоген) При их ферментативном расщеплении и окислении молекул углеводов выделяется энергия, которая обеспечивает жизнедеятельность организма. При полном расщеплении 1 г углеводов освобождается 17,6 кДж.

3. Являются регуляторами специфических биохимических реакций

4. Выполняют рецепторную функцию клеточных мембран.

5. Углеводы выполняют *запасающую* функцию. При избытке они накапливаются в клетке в качестве запасющих веществ (крахмал в клетках растений, гликоген в клетках животных) и при необходимости используются организмом как источник энергии..

**Классификация углеводов.** В зависимости от состава, строения и свойств углеводы делятся на два основных класса



Простыми углеводами (моносахаридами или монозами) называются такие соединения, которые не способны гидролизовать-ся с образованием более простых углеводов. Общая формула моносахаров  $C_nH_{2n}O_n$ . Углеводороды являются многоатомными альдегидспиртами (содержат альдегидную группу) или кетоспиртами (содержат кетонную группу) и называются соответственно альдозами и кетозами. В зависимости от числа углеродных атомов в молекуле моносахарида различают триозы (C3), тетразы (C4), пентозы (C5) и гексозы (C6) и т.д. В водном растворе моносахариды существуют в виде развернутой или в виде циклической формы. Начиная с пентоз происходит самопроизвольная циклизация.. Образуются пятичленные (фуранозные) и шестичленные (пиранозные) циклы..

### Свойства моносахаров:

- не способны гидролизоваться с образованием более простых углеводов.
- состоят из одной молекулы, содержащей от 3 до 7 атомов углерода.
- общая формула моносахаров  $C_nH_{2n}O_n$ .
- альдегидспирты (содержат альдегидную группу) – альдозы или кетоспирты (содержат кетонную группу) - кетозы.

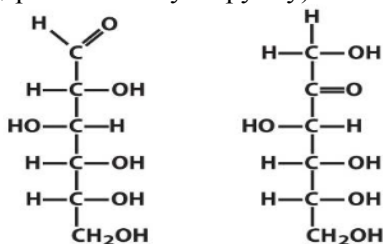
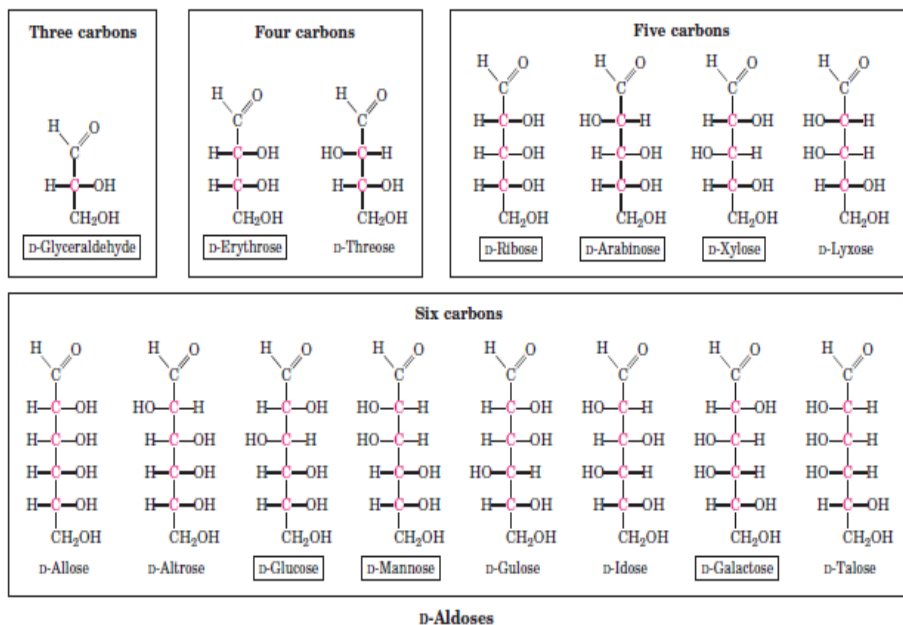


Рисунок 1.2.1.Альдоза и кетоза

В зависимости от числа углеродных атомов в молекуле моносахарида различают триозы (C3), тетразы (C4), пентозы (C5) гексозы (C6) гептозы (C7)

Моносахариды имеют ассиметричные (хиральные) атомы углерода. Молекула с n хиральных центров имеет  $2^n$  стереоизомеров.



D-Aldoses

Рисунок 1.2.2. Хиральные центры углеводов

### Изомеры моносахаров

Конфигурацию молекулы определяют по положению заместителей в наиболее удаленном от карбонильной группы атоме углерода. Большинство природных сахаров представлено D-формами.



D-Альдогексоза

L-Кетогексоза

Рисунок 1.2.3. Энантиомеры гексозы

Начиная с пентоз происходит самопроизвольная циклизация.. Образуются пятичленные (*фуранозные*) и шестичленные (*пиранозные*) циклы



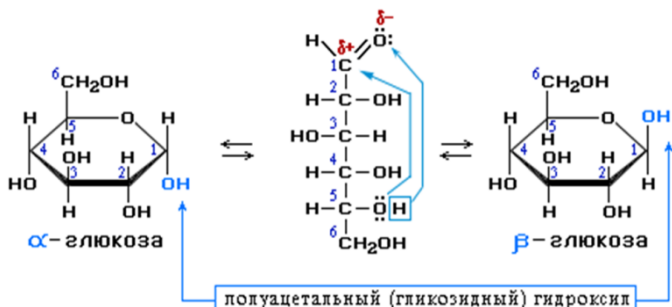


Рисунок 1.2.4. Образование циклической формы глюкозы

Образование циклической формы глюкозы происходит за счет взаимодействия гидроксильной группы (в данном случае у C5 с альдегидной группой той же молекулы (C1), в результате чего образуется циклический полуацеталь. При этом появляется новый центр асимметрии (C1). Данные изомеры называются  $\alpha$  и  $\beta$  аномеры

В водном растворе моносахариды существуют в виде *развернутой* или в виде *циклической* формы.

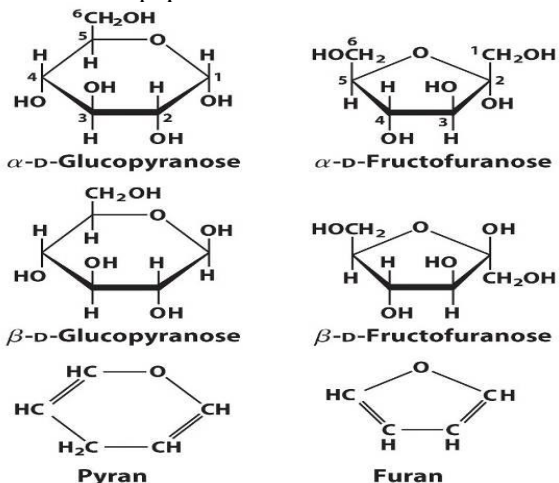


Рисунок 1.2.5. Пиранозы и фуранозы

Моносахариды (начиная с гексоз) могут существовать в нескольких формах. Этот тип динамической изомерии называют цикло-оксо- (кольчато-цепной) таутомерией.

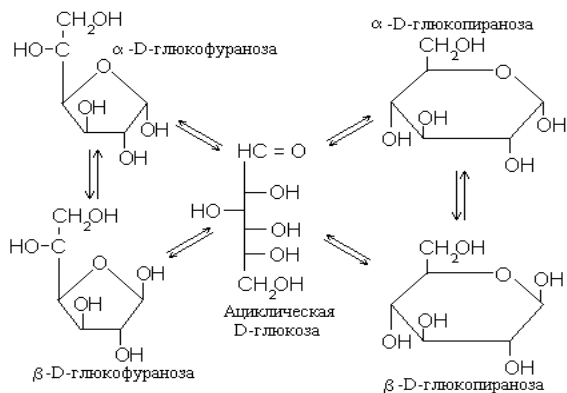


Рисунок 1.2.6. Схема таутомерных превращений D глюкозы  
**Моносахариды**

Самые распространенные в природе моносахара – пентозы и гексозы.

**Пентозы.** Среди альдопентоз наибольшее биологическое значение имеют рибоза ( $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_5$ ), ксилоза ( $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_5$ ) и 2-дезоксирибоза ( $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_4$ ).

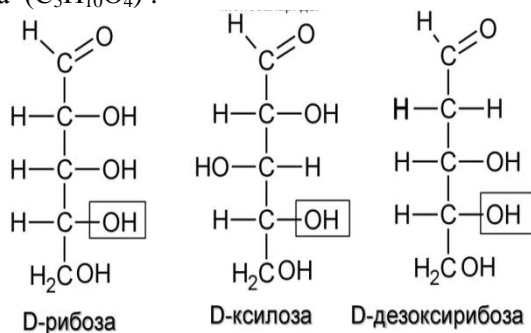


Рисунок 1.2.7. Рибоза, ксилоза, дезоксирибоза. Формулы Фишера.

Рибоза – входит в состав РНК. Производное рибозы – спирт рибит – является составной частью некоторых витаминов и ферментов. Дезоксирибоза входит в состав ДНК. Ксилоза - в природе преимущественно встречается D(+)-ксилоза. Входит в состав многих растительных слизей, гумми и гемицеллюлоз. При восстановлении

ксилоза дает многоатомный спирт ксилит, его используют вместо сахара в питании больных сахарным диабетом

**Гексозы** - наиболее распространены глюкоза, фруктоза и галактоза, манноза (общая формула  $C_6H_{12}O_6$ ).

Из гексоз наибольшее значение имеет глюкоза. В организме человека и животных глюкоза является основным и наиболее универсальным источником энергии для обеспечения метаболических процессов.

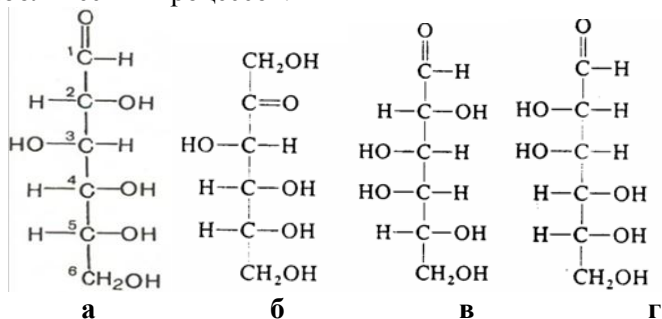


Рисунок 1.2.7. а-глюкоза, б- фруктоза, в- галактоза, г- манноза

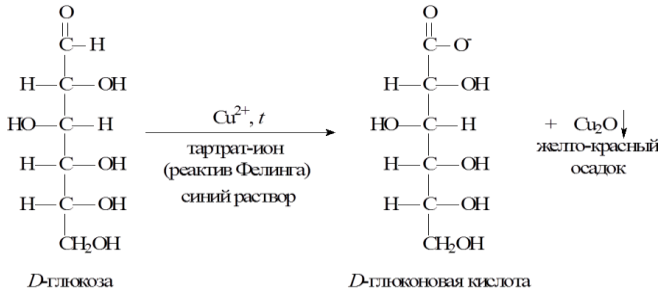
### **Химические свойства моносахаров**

#### 1. Окисление

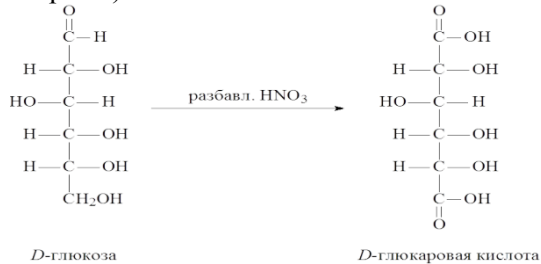
- Альдозы, как и все альдегиды, окисляются очень легко.
- Кетозы в щелочной среде изомеризуются в альдозы и также легко окисляются.
- Такие сахара называют *восстанавливающими*.
- Все моносахариды относятся к группе восстанавливающих сахаров.

В качестве окислителей используют:

- Мягкие окислители
  - реактив Толленса  $[Ag(NH_3)_2]OH$ ;
  - реактив Феллинга  $Cu(OH)_2$  в тартрате калия-натрия;
  - реактив Бенедикта  $Cu(OH)_2$  в цитрате натрия;
  - бромная вода  $Br_2/H_2O$
- Сильные окислители.

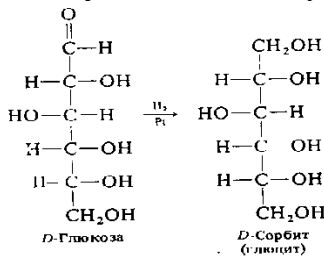


С помощью сильного окислителя – разбавленной сильной кислоты – концевые группы альдоз (альдегидная и первичная спиртовая) одновременно окисляются в карбоксильные группы, образуя глюкоровые (сахарные) кислоты

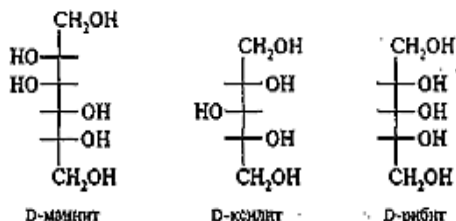


## 2. Восстановление

- При действии боргидрида натрия  $\text{NaBH}_4$  или каталитическом гидрировании  $\text{H}_2$  карбонильная группа сахаров восстанавливается до гидроксильной.
- При этом образуются **глициты** — спирты, имеющие гидроксильные группы при всех атомах углерода.
- При восстановлении глюкозы образуется сорбит, имеющий сладкий вкус, но не усваивающийся организмом.

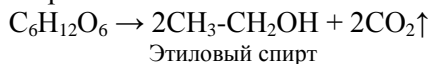


При восстановлении маннозы, ксилозы и рибозы образуются соответственно маннит, ксилит и рибит:

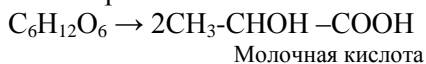


### 3. Специфические свойства глюкозы

#### 1) спиртовое брожение



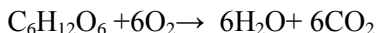
#### 2) молочнокислое брожение



#### 3) маслянокислое брожение



#### 4) Полное окисление



Сложными углеводами (полисахаридами, полиозами) Сложными называют углеводы, молекулы которых при гидролизе распадаются с образованием простых углеводов. Их состав выражается общей формулой  $\text{C}_m(\text{H}_2\text{O})_n$ , где  $m > n$ .

Среди сложных углеводов различают олигосахариды и полисахариды.

**Олигосахариды** при гидролизе распадаются на 2-10 молекул моносахаридов.

*Олигосахариды классифицируют:*

- В зависимости от числа моносахаридных фрагментов: **дисахариды, трисахариды** и т.д.

- По составу моносахаридных остатков: **гомоолигосахариды** - состоят из остатков одного вида моносахаридов; **гетероолигосахариды** - состоят из остатков разных сахаров.

- В зависимости от порядка соединения мономеров: **линейные и разветвленные**.

- В зависимости от окислительно-восстановительных способностей: **восстанавливающие и невосстанавливающие**. Восстанавливающие обладают свободной полуацетальной гидроксильной группой, способной переходить в альдегидную форму, сообщая дисахариду восстанавливающие свойства.

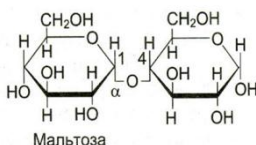
Наиболее широко распространены в природе дисахариды:

Дисахариды - это сложные сахара, каждая молекула которых при гидролизе распадается на 2 молекулы моносахарида.

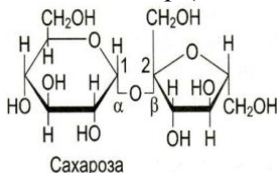
Дисахариды имеют формулу  $C_{12}H_{22}O_{11}$

К дисахаридам относятся:

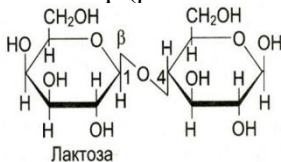
мальтоза, состоящая из двух остатков  $\alpha$ -глюкозы;



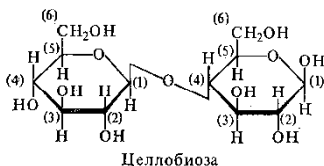
сахароза – свекловичный сахар ( $\alpha$ -глюкоза +  $\beta$ - фруктоза);



лактоза – молочный сахар ( $\beta$ - галактоза + глюкоза).



целлобиоза ( $\beta$ -глюкоза) - дисахарид образуется при неполном гидролизе полисахарида целлюлозы.



Дисахариды образуются в результате конденсации двух моносахаридов (чаще всего гексоз).

Связь, возникающую между двумя моносахаридами, называют *гликозидной*. Обычно она образуется между 1-м и 4-м углеродными атомами соседних моносахаридных единиц (1,4-гликозидная связь).

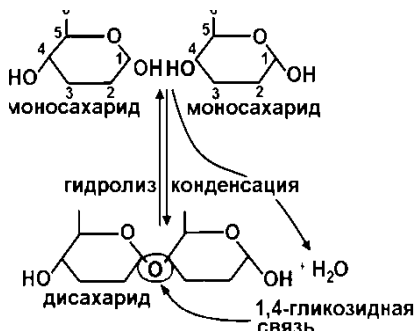


Рисунок 1.2.8. Схема образования гликозидной связи

Различают  $\alpha$ - и  $\beta$ -гликозидные связи в зависимости от конфигурации аномерного атома углерода:

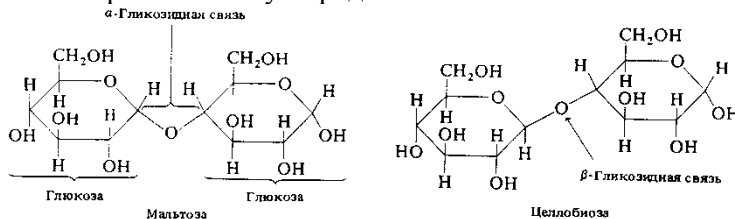


Рисунок 1.2.9.  $\alpha$ - и  $\beta$ -гликозидные связи

Восстанавливающая способность дисахаридов обусловлена его строением:



Рисунок 1.2.10. Образование полуацетальной группы

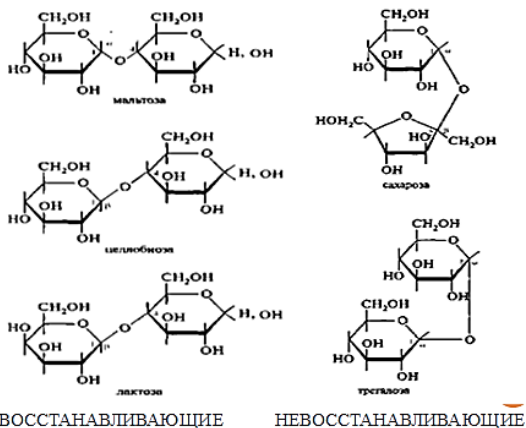


Рисунок 1.2.10. Восстанавливающие и невосстанавливающие дисахара

**Полисахариды** – высокомолекулярные продукты поликонденсации моносахаридов, связанных друг с другом гликозидными связями и образующих линейные или разветвленные цепи.

По функциональному назначению полисахариды классифицируются на::

- *Структурные полисахариды* (целлюлоза)
- *Резервные полисахариды* (крахмал, гликоген)
- По строению:
- *Гомополисахариды* (в состав молекулы входит один вид моносахарида)
- *Гетерополисахариды* (характерно наличие двух и более типов мономерных звеньев)

Наиболее распространены в природе гомополисахара: крахмал, гликоген, целлюлоза (клетчатка), хитин, пектовая кислота; гетерополисахара – гиалуроновая кислота, гепарин, гемицеллюлозы, камеди, слизи.

### **Гомополисахариды**

**Крахмал** ( $C_6H_{10}O_5$ )<sub>n</sub> - белый аморфный порошок, не растворяется в воде, с йодом дает синее окрашивание. Крахмал состоит из двух фракций: амилозы (имеет линейное строение) и амилопектина (имеет разветвленное строение). Крахмал представляет собой разветвленный полисахарид, мономером которого является глюкоза.



Мономеры линейных участков соединены  $\alpha$ -1 $\rightarrow$ 4-гликозидными связями, а в местах разветвления  $\alpha$ -1 $\rightarrow$ 6-связью.

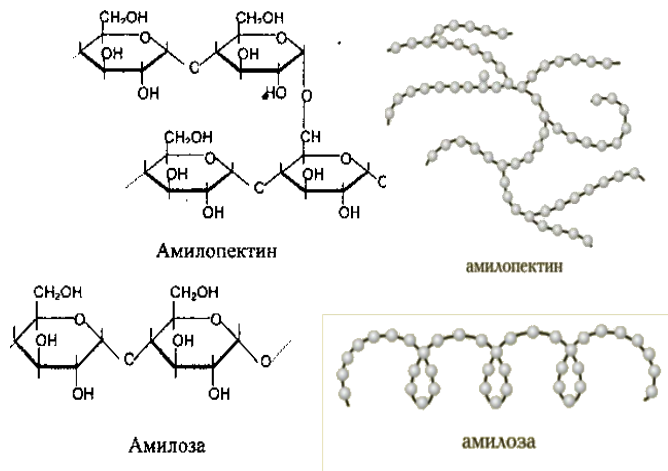
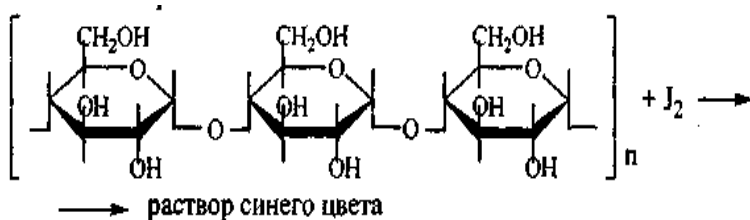


Рисунок 1.2.11.Строение крахмала

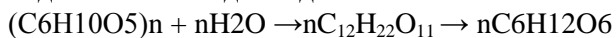
### Химические свойства крахмала

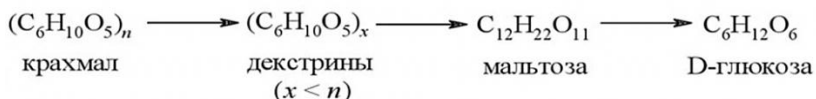
1.Амилоза растворяется в воде, с йодом дает синее окрашивание (окраска происходит за счет проникновения молекул йода во внутрь спирали амилозы, в результате чего стенки спирали амилозы играют роль светофильтра и меняют желтый цвет йода на синий).



### 2.Гидролиз

Крахмал в растворе не проявляет восстановительных свойств, он расщепляется энзимами или нагреванием с разбавленными кислотами до мальтозы и далее до глюкозы





**Гликоген** является структурным и функциональным аналогом крахмала в животных организмах. По строению он похож на амилопектин, но имеет больше разветвленных цепей. Гликоген представляет собой разветвленный гомополисахарид, мономером которого является глюкоза. Молекулярная масса гликогена достигает 100млн. Он выполняет функцию резервного углевода. С иодом дает красно-фиолетовое окрашивание. Гидролизуется в кислой среде с образованием глюкозы

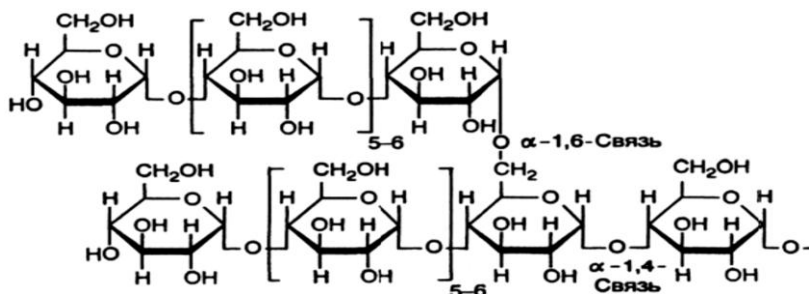


Рисунок 1.2.12.Строение гликогена

**Целлюлоза** – наиболее распространенный полисахарид ( в древесине-40-60%, во льне- до 80%, в хлопке до 95%) Эмпирическая формулы  $(\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5)_n$ , структурной единицей целлюлозы является  $\beta$ -D- глюкопираноза. Целлюлоза инертна в химическом отношении, растворяется в концентрированной серной кислоте, медно -аммиачном растворе, в солянокислом растворе хлорида цинка.

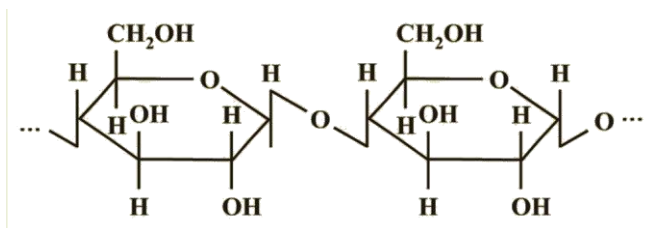
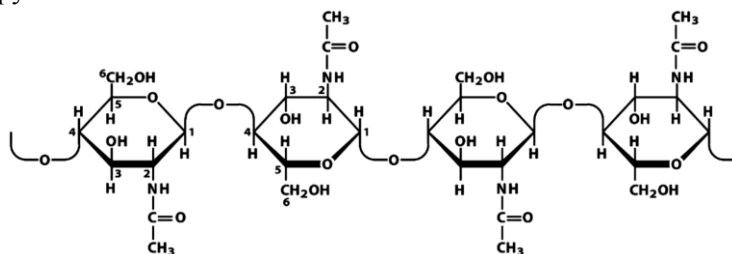


Рисунок 1.2.13.Строение целлюлозы

**Хитин** – гомополимер N-ацетилглюкозаминовых единиц, широко распространен у беспозвоночных животных, являясь основой их наружного скелета



1.2.14.Строение хитина

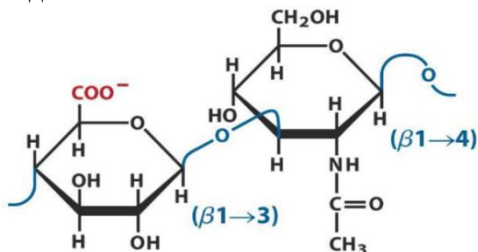
### Гетерополисахариды

**Гемицеллюлозы** получают из древесины, представляют собой гетерополисахарид, состоящий из разных моноз: D-пентоз (ксилоза, арабиноза), D – гексоз (галактоза, манноза, глюкоза).

**Камеди** находятся в растениях («Вишневый клей») и содержат в своем составе D-галактозу, D-арабинозу, D- ксилозу и уруновые кислоты: D – глюкоуроновую, D- галактоуроновую.

**Пектиновые вещества.** Полисахариды, образованные из остатков галактоуроновой кислоты, называются **пектовой** кислотой и широко распространены в растениях.

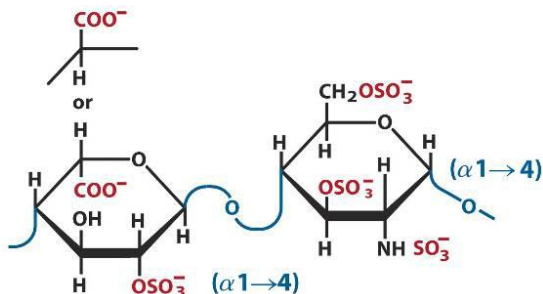
**гиалуриновая кислота** – функции: защита клеток, связывание воды, структурная. Состоит из эквимольных количеств D – глюкоуроновой кислоты и N-ацетил-D-глюкозамина, которые чередуются друг с другом в молекуле полисахарида. Распространена весьма широко. Присутствует в соединительных тканях животных, а также в стекловидном теле глаза и в синовиальной жидкости



1.2.15.Строение гиалуриновой кислоты

**хондроитинсульфаты:** входят в состав костной и соединительной ткани;

**гепарин** – обладает важными биологическими свойствами, является антикоагулянтом. Встречается главным образом в крови и лимфе млекопитающих, а также в тканях, содержащих тучные клетки;



1.2.14.Строение гепарина

Гиалуроновой кислоте и гепарину принадлежит ведущая роль в детоксикации организма, так как в их состав входит глюкуроновая кислота, являющейся основным компонентом в реакциях биотрансформации ядов.

### **Превращение углеводов в организме**

Суточная потребность – 400 г пищевых углеводов.

Основные пищевые углеводы – крахмал, сахараза, лактоза.

Переваривание

А) начинается в ротовой полости под действием фермента  $\alpha$ -амилазы слюны;

Б) в тонком кишечнике происходит основная фаза гидролиза крахмала под действием фермента  $\alpha$ -амилазы поджелудочной железы. Opt pH=7,0-7,2 - слабощелочная, создается бикарбонатами.

Конечные продукты гидролиза углеводов в ЖКТ- моносахариды

### **Промежуточный обмен**

**1.Гликолиз** – это процесс анаэробного расщепления глюкозы до молочной кислоты.

**2.Гликогенолиз** – процесс анаэробного расщепления гликогена до молочной кислоты.

**3.Глюконеогенез** - это процесс синтеза глюкозы из веществ неуглеводной природы.

### Субстраты глюконеогенеза:

- пируват
- лактат
- глюкогенные аминокислоты
- глицерин
- ацетон

Условия протекания: активируется при *голодании*, недостатке углеводов в пище.

### Механизм: обратный гликолиз

- энергетическое – обеспечение глюкозой клеток мозга при недостатке углеводов в организме;
- взаимосвязь обменов белков, жиров и углеводов.
- *Регуляция активности - гормонами:*
- глюкокортикоиды, адреналин, глюкагон – повышают активность, а
- инсулин – понижает активность глюконеогенеза

## **5.Аэробное окисление глюкозы в конечном итоге до до $\text{CO}_2$ и $\text{H}_2\text{O}$**

Энергетический баланс полного аэробного окисления глюкозы до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$  36-38 молекул АТФ

### **Качественное определение углеводов**

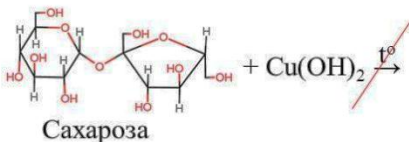
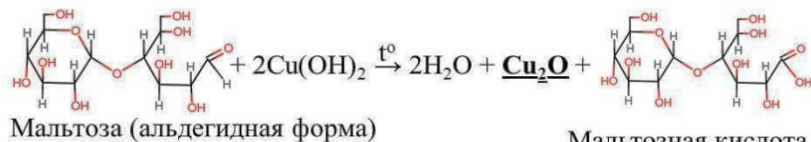
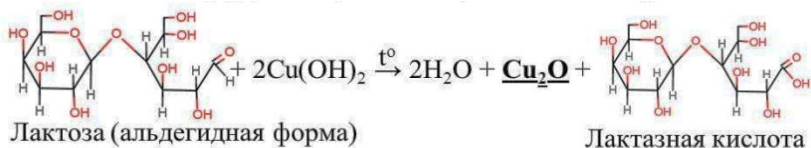
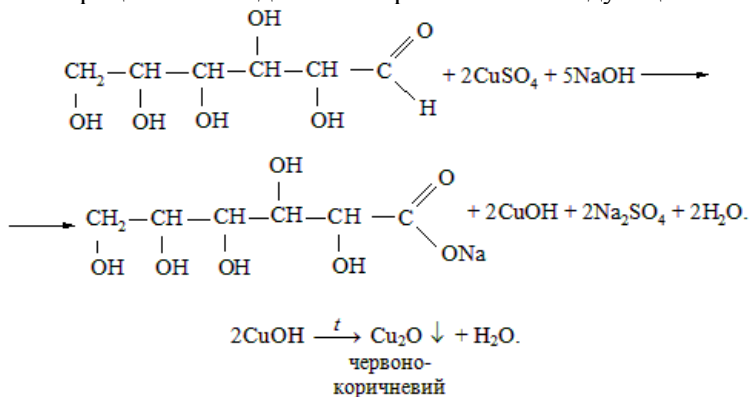
Наиболее общий метод качественного определения сахаров, обладающих свободой альдегидной или кетонной группой, основан на их способности восстанавливать в щелочной среде сульфат меди(2) в оксид меди(1). Невосстанавливающие дисахариды и полисахариды предварительно подвергают кислотному гидролизу.

Специфической реакцией на крахмал является появление синего окрашивания при обработке йодом.. Содержание амилопектина в несколько раз превышает содержание амилозы, но синее окрашивание, возникающее при действии йода на амилозу, перекрывает красно-фиолетовую окраску амилопектина с йодом. Окраска исчезает при нагревании и появляется при остывании крахмала.

#### *1.Реакция Троммера*

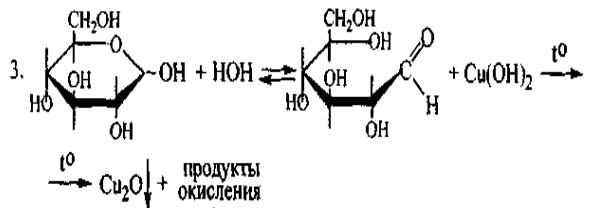
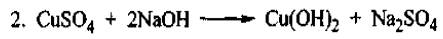
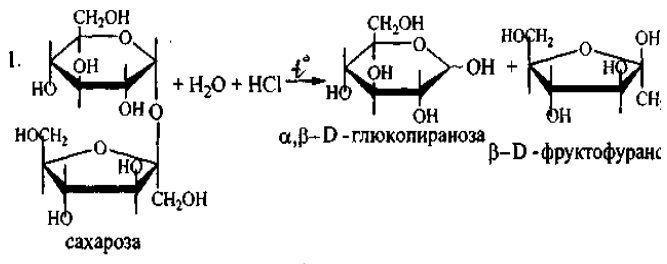
При взаимодействии щелочного раствора восстанавливающего сахара (например глюкозы) с медным купоросом, образующийся оксид меди(2) восстанавливается до оксида меди (1), при

этом глюкоза окисляется в глюконовую кислоту, нейтрализуемую щелочью. Процесс взаимодействия протекает по следующей схеме:

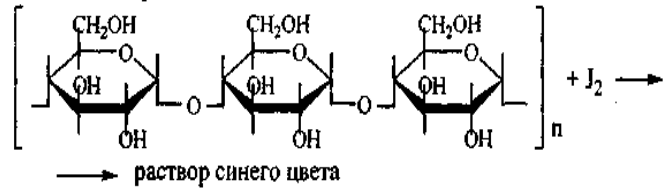


## 2. Гидролиз дисахаридов.

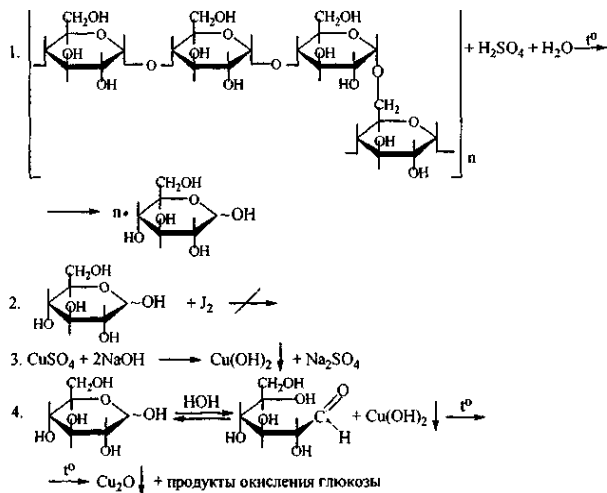
Дисахариды, которые не вступают в реакцию с сульфатом меди, необходимо предварительно их гидролизовать и затем провести реакцию Троммера.



3. Качественное определение крахмала.



4. Гидролиз крахмала и реакция Троммера



## Практическая работа № 1. Углеводы

Углеводы – продукт фотосинтеза, структурный материал растений, важнейший продукт питания животных и человека, основной источник метаболической энергии. Углеводы участвуют в построении и функционировании клеточных мембран, входят в состав межклеточного вещества и обеспечивают адгезивные свойства клетки. Знание строения и свойств углеводов позволяет студенту расширить границы понимания механизма действия ксенобиотиков на организм человека и окружающую среду.

1.1. **Цель работы:** ознакомить студентов со строением, функциями, классификацией углеводов, качественным определением углеводов.

### 1.2. Порядок выполнения работы:

1. изучить теоретическую часть;
2. выполнить практическую часть;

### 1.3 Практическая часть:

Задание 1. Ответить на контрольные вопросы

Задание 2. Выполнить задания:

1. Написать формулы D и L изомеров моносахарида (табл 1.П.1., задание 1) в виде формул Фишера. Укажите все хиральные центры.



Напишите по Хеурсу формулы  $\alpha D$ ,  $\beta D$  фуранозных и пиранозных изомеров данного углевода. Классифицируйте углевод.

2. Написать уравнение конденсации двух моносахаридов и реакцию Троммера (если это возможно, если невозможно, то провести гидролиз и затем реакцию Троммера) с образовавшимся дисахаридом (табл 1.П.1., задание 2).

3. Написать формулу тетрасахарида, образованного из 4-х моносахаридов (Соединения 1(2)-4;1-4; 1-4; 1-4. Первый углевод- фуранозный цикл, второй, третий и четвертый – пиранозные циклы). Выделите О-гликозидные связи (табл 1.П.1., задание 3)

4. Написать уравнения взаимодействия углевода с гидроксидом меди (табл 1.П.1., задание 4)

5. Написать схему ступенчатого гидролиза углеводного полимера по схеме: полимер → декстрин → дисахарид → моносахарид (если возможен). Классифицировать углевод, указать его функции ((табл 1.П.1., задание 5)

#### **1.4. Варианты заданий**

Таблица 1.П.1. Варианты заданий

Во-прос Вари-ант	1	2	3	4	5
1	аллоза	2 $\alpha$ D-глюкопиранозы 1-4:1-1 O-гликозидная связь	$\beta$ L сорбоза $\alpha$ D галактоза $\alpha$ L галактоза $\beta$ D талоза	глюкоза	Крахмал
2	аль-троза	2 $\alpha$ D-глюкофуранозы 1-4:1-1 O-гликозидная связь	$\beta$ L фруктоза $\alpha$ D глюкоза $\alpha$ L альтроза $\beta$ Dманноза	гулоза	Гепарин
3	манно-за	2 $\alpha$ L-глюкопиранозы 1-4:1-1 O-гликозидная связь	$\alpha$ L ликсоза $\beta$ Лиодоза $\alpha$ D талоза $\beta$ D альтроза	талоза	Хитин
4	иодоза	2 $\alpha$ L-глюкофуранозы 1-4:1-1 O-гликозидная связь	$\beta$ D арабиноза $\alpha$ Lманноза $\beta$ L глюкоза $\alpha$ D галактоза	галакто-за	Пектин
5	глюко-за	2 $\beta$ D-глюкопиранозы 1-4:1-1 O-гликозидная связь	$\alpha$ D сорбоза $\alpha$ L талоза $\alpha$ D иодоза $\beta$ D альтроза	глюкоза	Глико-ген
6	гулоза	2 $\beta$ D-глюкофуранозы 1-4:1-1 O-гликозидная связь	$\beta$ D тагатоза $\alpha$ D иодоза $\alpha$ L альтроза $\beta$ L аллоза	гулоза	Гиалу-роновая кислота
7	талоза	2 $\beta$ L-глюкопиранозы 1-4:1-1 O-гликозидная связь	$\alpha$ L ликсоза $\alpha$ D гулоза $\beta$ Dглюкоза $\beta$ Лиодоза	талоза	Муреин
8	галак-тоза	2 $\beta$ L-глюкофуранозы 1-4:1-1 O-гликозидная связь	$\alpha$ L псикоza $\beta$ L талоза $\alpha$ D альтроза $\beta$ D аллоза	галакто-за	Геми-целлю-лоза
9	псико-за	$\alpha$ D-глюкопиранозы + $\beta$ L- глюкофуранозы 1-4:1-1 O-гликозидная связь	$\alpha$ L арабиноза $\beta$ Дальтроза $\beta$ L глюкоза $\alpha$ D иодоза	аллоза	Крахмал
10	тагато-за	$\alpha$ D-глюкопиранозы + $\beta$ D-глюкофуранозы 1-4:1-1 O-гликозидная связь	$\alpha$ L арабиноза $\beta$ L талоза $\alpha$ D гулоза $\beta$ D аллоза	альтроза	Гепарин
11	фрук-	$\beta$ D-глюкофуранозы	$\beta$ D сорбоза	манноза	хондро-

	тоза	+ $\beta$ L-глюкофуранозы 1-4:1-1 O-гликозидная связь	$\alpha$ Lманноза $\beta$ L альтроза $\alpha$ D иодоза		итинсу- льфат
12	сорбо- за	$\alpha$ L-глюкопиранозы + $\beta$ L- глюкофуранозы 1-4:1-1 O-гликозидная связь	$\alpha$ L сорбоза $\beta$ D глюкоза $\beta$ L талоза $\alpha$ Dманноза	иодоза	Камеди
13	манно- за	2 $\beta$ D-глюкофуранозы 1-4:1-1 O-гликозидная связь	$\alpha$ L психоза $\beta$ L гулоза $\alpha$ D гулоза $\beta$ D альтроза	глюкоза	Гепарин
14	галак- тоза	2 $\alpha$ L-глюкопиранозы 1-4:1-1 O-гликозидная связь	$\beta$ L сорбоза $\alpha$ D глюкоза $\alpha$ L талоза $\beta$ Dманноза	гулоза	Хитин
15	тагато- за	2 $\beta$ L-глюкофуранозы 1-4:1-1 O-гликозидная связь	$\alpha$ L психоза $\beta$ Dальтроза $\beta$ L глюкоза $\alpha$ D талоза	талоза	Пектин
16	аль- троза	$\alpha$ D-глюкопиранозы + $\beta$ D-глюкофуранозы 1-4:1-1 O-гликозидная связь	$\beta$ D сорбоза $\alpha$ Lманноза $\beta$ L глюкоза $\alpha$ D галактоза	галакто- за	Глико- ген
17	тагато- за	2 $\beta$ L-глюкофуранозы 1-4:1-1 O-гликозидная связь	$\beta$ L ксилоза $\alpha$ D глюкоза $\alpha$ L гулоза $\beta$ Dманноза	гулоза	Пекто- вая кис- лота
18	сорбо- за	$\alpha$ D-глюкопиранозы + $\beta$ L- глюкофуранозы 1-4:1-1 O-гликозидная связь	$\alpha$ L арабиноза $\beta$ L гулоза $\alpha$ D талоза $\beta$ D альтроза	талоза	Крахмал
19	иодоза	$\alpha$ D-глюкопиранозы + $\beta$ D-глюкофуранозы 1-4:1-1 O-гликозидная связь	$\beta$ D психоза $\alpha$ Lманноза $\beta$ L глюкоза $\alpha$ D галактоза	глюкоза	Гепарин
20	талоза	$\beta$ D-глюкофуранозы + $\beta$ L-глюкофуранозы 1-4:1-1 O-гликозидная связь	$\alpha$ L ликсоза $\beta$ D глюкоза $\beta$ L талоза $\alpha$ Dманноза	альтроза	Хитин

### 1.3. Липиды

*Характеристика и классификация липидов. Жирные кислоты. Простые омыляемые липиды: триглицериды, воски. Сложные омыляемые липиды: фосфолипиды и гликолипиды. Неомыляемые липиды. Функции липидов. Качественные реакции липидов.*

**Липиды**- (греч. lípos – жир) низкомолекулярные органические соединения (большая группа разнообразных по химическому строению соединений), которые растворимы в неполярных растворителях (эфире, хлороформе, бензоле) и относительно нерастворимы в воде.

По функциям липиды подразделяют на:

- структурные липиды (их количество и состав в организме строго постоянны, генетически обусловлены и в норме, как правило, не зависят от режима питания и функционального состояния организма).
- резервные липиды(жиры жировых депо) (количество и состав непостоянны и зависят от режима питания и физического состояния организма).

По строению липиды подразделяют на



Неомыляемые (не содержат жирных кислот), омыляемые (содержат жирные кислоты).

К неомыляемым относятся стероиды, каротиноиды и терпеноиды

Омыляемые липиды делятся на простые и сложные.

К *простым* относятся жиры и воски. *Сложные* липиды делят на фосфолипиды и гликолипиды.

*Простые липиды* представлены двухкомпонентными веществами – жирными кислотами и спиртом.

- **жиры (ацилглицеролы)** – сложные эфиры высших жирных кислот и трехатомного спирта глицерина.

- **воски** – сложные эфиры высших жирных кислот и высших спиртов.

*Сложные липиды* имеют многокомпонентные молекулы, соединенные химическими связями различного типа

- **Фосфолипиды** – сложные эфиры высших жирных кислот и высших спиртов, фосфорной кислоты

- **Гликолипиды** — сложные эфиры высших жирных кислот и высших спиртов, в состав которых входит и углевод.

Жирные кислоты, входящие в состав липидов высших животных и растений, – это монокарбоновые кислоты, содержащие линейные углеводородные цепи (обычно  $C_{12}-C_{20}$ ) общей формулы  $CH_3(CH_2)_nCOOH$ .

Подразделяют на три группы:

- насыщенные
- мононенасыщенные (моноеновые)
- полиненасыщенные (полиеновые).

**Насыщенные ВЖК** – не содержат двойных связей.

Общая формула  $C_nH_{2n}O_2$  или  $C_nH_{2n+1}COOH$

(миристиновая (C14),

пальмитиновая (C16),

стеариновая (C18),

арахиновая (C20),

бегеновая (C22),

лигноцериновая (C24).

Из предельных кислот наиболее важны :

- *пальмитиновая  $C_{15}H_{31}COOH$*
- *стеариновая  $C_{17}H_{35}COOH$ .*

Содержаться в животных жирах , могут синтезироваться в организме.

**Ненасыщенные** – содержат одну или несколько двойных связей. Из непредельных высших жирных кислот наиболее распространенными являются олеиновая (одна двойная связь), линолевая (две двойные связи), линоленовая (три двойные связи) и арахидоновая (четыре двойные связи).

• олеиновая  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$  или  $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{COOH}(\text{C}_n\text{H}_{2n-1}\text{COOH})$

• линолевая  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$  или  $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{COOH}(\text{C}_n\text{H}_{2n-3}\text{COOH})$

• линоленовая  $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}$  или  $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{COOH}(\text{C}_n\text{H}_{2n-5}\text{COOH})$

• арахидоновая  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-\text{COOH}$  или  $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{COOH}(\text{C}_n\text{H}_{2n-7}\text{COOH})$

#### *Свойства ВЖК*

- являются монокарбоновыми;
- содержат неразветвленную углеродную цепь;
- включают четное число атомов углерода в цепи;
- имеют цис-конфигурацию двойных связей (если они присутствуют).

- Наиболее часто и в больших количествах в природных жирах встречается олеиновая и пальмитиновая кислоты.

- Незаменимыми являются линолевая, линоленовая и арахидоновая кислоты

#### **Роль полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК)**

1. предшественники **эйкозаноидов** (простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов) - биологически активных веществ, синтезированных из ПНЖК с 20-ю углеродными атомами, выполняющих роль тканевых гормонов.

2. входят в состав фосфолипидов, гликолипидов.

3. способствуют выведению холестерина из организма.

4. Являются витамином F (омега 3, омега 6)

Как правило, природные ненасыщенные жирные кислоты имеют цис-конфигурацию

Наиболее часто и в больших количествах в природных жирах встречается олеиновая и пальмитиновая кислоты. Незаменимыми

являются линолевая, линоленовая и арахионовая кислоты. Незаменимые жирные кислоты выполняют три важные функции: из них образуются биорегуляторы – эйкозаноиды, обеспечивают текучесть мембран и предотвращают отложение холестерина на стенках сосудов.

Жиры, содержащие в своем составе большое количество насыщенных кислот, при комнатной температуре остаются твердыми. Жиры, в состав которых входит много ненасыщенных кислот, при этих условиях будут жидкими (масла). В жире человека, плавящемся при 15<sup>0</sup> С, содержится около 70% ненасыщенных жирных кислот. Большинство животных жиров содержат в различных отношениях эфиры пальмитиновой, стеариновой, олеиновой, линоленовой кислот.

В состав липидов могут входить следующие спирты:

- Высшие одноатомные C<sub>16</sub> и более)
- Трехатомный спирт глицерин
- Двухатомный спирт сфингозин
- Ароматические спирты образуют класс стиролов
- Аминоспирты

**Триглицериды (ацилглицеролы, нейтральные жиры)** – сложные эфиры высших жирных кислот и трехатомного спирта глицерина

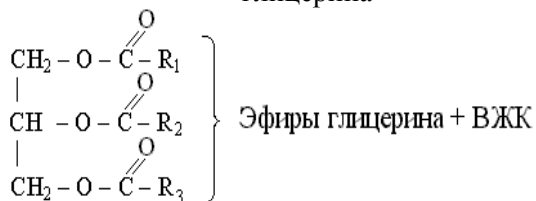
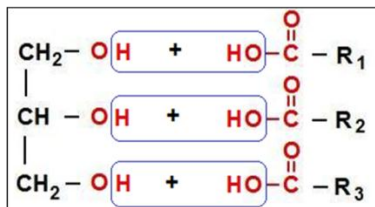
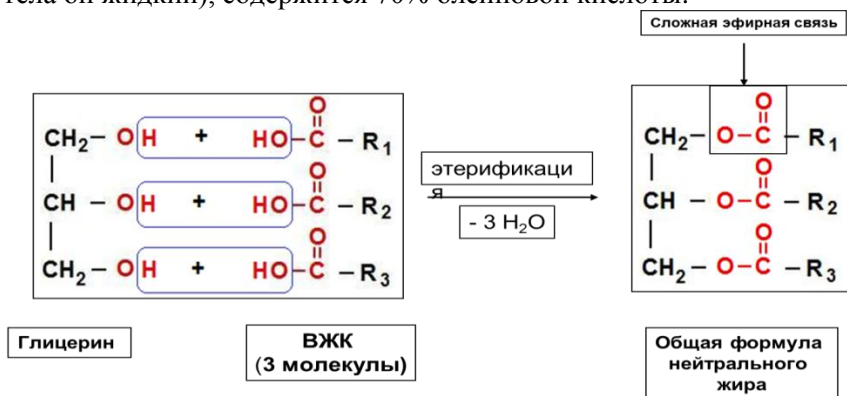


Рисунок 1.3.1. Триглицериды

Нейтральные жиры бывают простыми и смешанными. Простые содержат одинаковые остатки жирных кислот, смешанные – остатки разных жирных кислот. В состав нейтральных жиров могут входить как насыщенные, так и ненасыщенные жирные кислоты. Нейтральные жиры делятся на триацилглицериды, диацилглицериды и моноацилглицериды (в зависимости от количества жирных кислот, присоединенных к глицерину). Наиболее распространены триацилглицериды. Названия триацилглицеролов образуются от

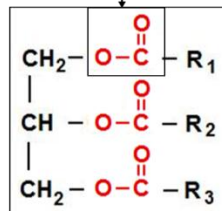
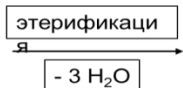
названий жирных кислот, входящих в их состав. Например, триацилглицерол, содержащий три остатка пальмитиновой кислоты, будет называться трипальмитин. Если молекула содержит остатки различных жирных кислот, то в названии будут указаны все входящие в ее состав остатки с окончанием -оил и добавлением слова глицерол. Например, 1-стеароил, 2-линолеоил, 3- пальмитоил глицерол.

Животный жир (сало) обычно содержат значительное количество насыщенных жирных кислот (пальмитиновой, стеариновой и др.). благодаря чему при комнатной температуре они твердые. Жиры, в состав которых входит много ненасыщенных кислот, при обычной температуре жидкие и называются маслами. (в конопляном масле 95% всех жирных кислот: олеиновая, линолевая и линоленовая кислот, 5% – стеариновая и пальмитиновая кислоты). В жире человека, плавящемся при температуре 15°C (при температуре тела он жидкий), содержится 70% олеиновой кислоты.



Глицерин

ВЖК  
(3 молекулы)



Общая формула  
нейтрального  
жира

Трансжиры- разновидность ненасыщенных жиров, находящихся в транс-конфигурации, то есть имеющих расположение углеводородных заместителей по разные стороны двойной связи «углерод-углерод. Трансжиры увеличивают риск сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний раком, диабетом, болезнями печени, депрессиями и болезнью Альцгеймера.

**Воски** состоят из сложных эфиров высших жирных кислот и одноатомных высших спиртов.



- По химическому составу воски представляют собой смесь сложных эфиров жирных кислот(24-32) и одно- или двух-атомных высших спиртов (16-30).

- Воски бывают *животного, растительного и минерального* происхождения.

- *Животные* — пчелиный, спермацет, ланолин;

- *Растительный* — карнаубский воск, Е903.

- *Минерального* происхождения — ископаемых или продуктов перегонки нефти (*озокерит*).

### **Сложные омыляемые липиды**

**Фосфолипиды** - по своей структуре сходны с жирами, но в их молекуле один или два остатка жирных кислот замещены остатком фосфорной кислоты. Фосфолипиды являются составным компонентом клеточных мембран.

а) глицерофосфолипиды

б) сфингофосфолипиды

**Гликолипиды** - в большом количестве находятся в нервной ткани, входят в состав мембран серого вещества мозга, выполняют рецепторные и другие важные функции.

**Глицерофосфолипиды** = производные фосфатиновой кислоты

В состав глицерофосфолипидов входят:

- глицерин
- ВЖК
- фосфорная кислота
- азотсодержащие соединения

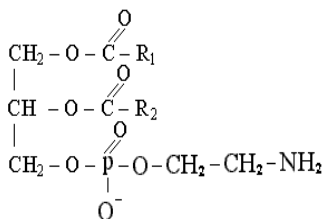


Рисунок 1.3.2. Глицерофосфолипиды

Глицерофосфолипиды образуют биологические мембраны (кефалин)

**Сфингофосфолипиды**

Состоят из:



растительные красно – желтые пигменты, обеспечивающие окраску ряда овощей, фруктов, яичного желтка

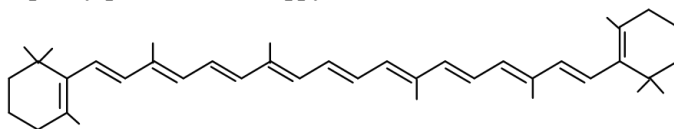


Рисунок 1.3.5  $\beta$ - каротин.

- **Терпеноиды** - это большой класс природных соединений с общей формулой  $(C_5H_8)_n$ , где  $n > 2$ , эфирные масла, пахнущие вещества (гераниол, гераниаль, ментол, мирцен)



Рисунок 1.3.5  $\alpha$ - пинен

- **Стероиды**- являются производными циклопентанпергидрофенантрена, содержащего три циклогексановых и одно циклопентановое кольцо. Это биологически важные соединения, к которым относятся витамины группы D, A, D, E, K половые гормоны, гормоны коры надпочечников, сердечные гликозиды, некоторые яды. Стероид холестерин – важный компонент клеточных мембран.

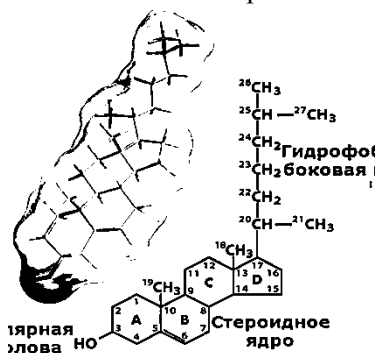


Рисунок 1.3.6 Структура холестерина



Рисунок 1.3.7 Баланс холестерина в организме

Таблица 1.3.1. Функции липидов

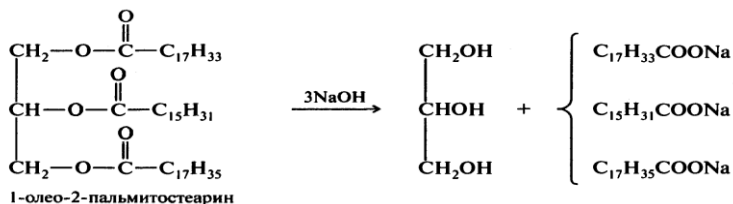
Функция	Характеристика функции	Липиды, осуществляющие функцию
Энергетическая	При окислении 1г липидов выделяется 39кДж энергии, что в 2 раза больше, чем при окислении 1г углеводов	Ацилглицеролы
Структурная	Являются структурными компонентами всех биологических мембран клеток	Фосфолипиды
Резервная	Компактная форма депонирования энергии в клетке	Ацилглицеролы
Транспортная	Участвуют в транспорте веществ через липидный слой мембран	Фосфолипиды
Защитная	Термоизоляционные свойства, защита от механических повреждений, защитные оболочки растений (воск) защищают от излишней потери влаги и инфекций	
Регуляторная	Стероидные гармоны	Стероиды
Витаминная	Все жирорастворимые витамины	Витамины Е, β-каротин К

## Химические свойства липидов

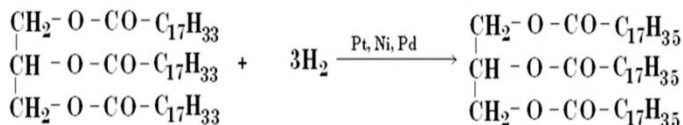
1.Жиры подвергаются гидролизу, образуя глицерин и соответствующие кислоты. Гидролиз ускоряется в присутствии катализаторов, для этой цели чаще всего используют серную кислоту



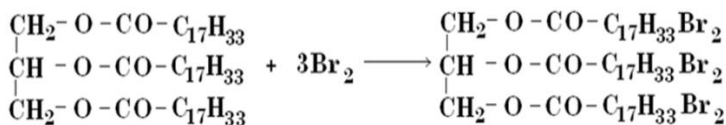
2.Простые и сложные липиды легко омыляются. В присутствии оснований липиды, содержащие жирные кислоты, в процессе гидролиза образуют соли жирных кислот со щелочными металлами, которые называются мылами. Реакция омыления идет по схеме:



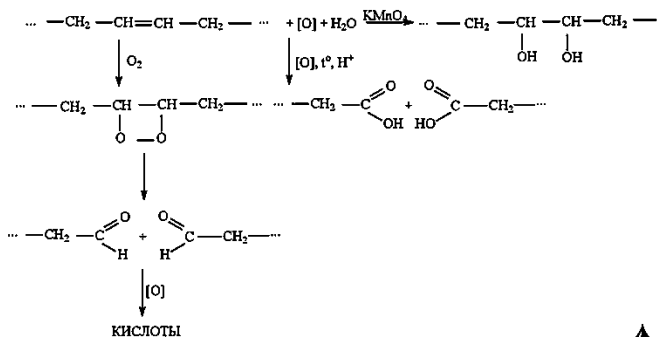
3.Жидкие жиры, или масла, содержащие в своем составе ненасыщенные жирные кислоты, могут подвергаться гидрогенизации. В результате масла превращаются в твердые жиры. Реакция гидрогенизации идет по схеме:



4.Проба с галоидом. Эта реакция определяет содержание в масле ненасыщенных жирных кислот:



5.Окисление липидов:



**Физико-химические** свойства триглицеридов определяются свойствами входящих в их состав жирных кислот. Как правило, животные триацилглицериды содержат больше насыщенных кислот, чем растительные, и поэтому тверже. Состав и качество жира характеризуются особыми параметрами, называемыми химическими константами триглицеридов:

- **Кислотное число** – это масса гидроксида калия (мг), необходимая для нейтрализации свободных жирных кислот, содержащихся в 1г жира.

- **Число омыления** – это масса гидроксида калия (мг), необходимая для гидролиза нейтральных липидов (омыления) и нейтрализации всех жирных кислот, содержащихся в 1г жира.

**Йодное число** – это масса йода (г), связываемая 100г жира. Поскольку йод связывается только с двойными связями жирных кислот, йодное число характеризует степень ненасыщенности жира.

### Жировой обмен

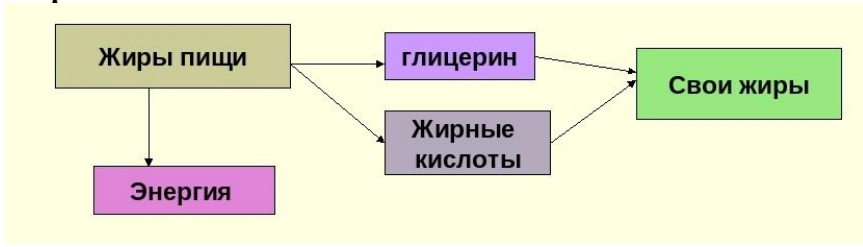


Рисунок 1.3.7. Жировой обмен в организме человека

## Переваривание липидов в ЖКТ

- В полости рта не перевариваются.
- В желудке только у детей (желудочная липаза действует только на эмульгированные жиры молока, оптимум рН 5,5-7,5).
- В тонком кишечнике: 1) *эмульгирование*,  
2) *ферментативный гидролиз*.

Факторы эмульгирования:

1. желчные кислоты
2. CO<sub>2</sub>
3. клетчатка
4. перистальтика
5. полисахариды
6. соли жирных кислот (т.н. мыла)

Эмульгирование (частично липиды подвергаются гидролизу под действием «липазы языка»), затем процесс продолжается в тонком кишечнике при участии желчных кислот).

Гидролиз (в процессе жирового обмена принимает участие холецистокинин, секретин, а также панкреатическая липаза, выделяемая поджелудочной железой в тонкий кишечник).

Образование смешанных мицелл, всасывание продуктов гидролиза (помимо продуктов гидролиза жиров всасываются жирорастворимые витамины А, D, Е, К).

Ресинтез жиров (происходит в слизистой оболочке тонкого кишечника).



Рисунок 1.3.8. Переваривание липидов в организме человека

## Практическая работа № 2. – Липиды

Липиды представляют собой обширный и гетерогенный класс веществ в живых клетках. Наиболее важные функции липидов: энергетическая, структурная, защитная и регуляторная. Липиды составляют основу любой биологической мембраны, которая играет первостепенную роль в обмене веществ между клеткой и средой и является первичной мишенью воздействия различных ксенобиотиков. Знание состава, строения, функций липидов расширит понимание студентов о действии токсикантов на биомолекулы, клетки, органы и организм в целом.

**2.1. Цель работы:** ознакомить студентов со строением, функциями, классификацией липидов, качественным определением липидов.

**2.2. Порядок выполнения работы:**

1. изучить теоретическую часть;
2. выполнить практическую часть;
3. оформить отчет.

**2.3 Практическая часть:**

*Задание 1. Ответить на контрольные вопросы*

*Задание 2. Выполнить задания:*

1. Приведите структурные формулы жирных кислот (Таблица 3.П.1., задание 1)

2.

а) Приведите схему реакции этерификации глицерина соответствующими кислотами, если кислотные остатки в липиде в положениях  $\alpha\beta$  располагаются в порядке, приведенном в задании 2 (Таблица 3.П.1., задание 2)

б) Изобразите структурные формулы всех возможных липидов с одинаковыми остатками кислот.

в) Назовите и укажите все связи кислот с глицерином

г) Классифицируйте полученные липиды

д) Сделайте прогноз о наиболее вероятном агрегатном состоянии данного липиды при обычных условиях и температуре их плавления



3. Приведите уравнение реакции кислотного гидролиза и щелочного омыления липида, полученного в задании 2, если кислотные остатки в липиде в положениях  $\alpha\beta\gamma$  располагаются в порядке, приведенном в задании 2. Рассчитайте его число омыления.

4. Приведите уравнение реакции гидрогенизации липида (Таблица 3.П.1. задание 4). Рассчитайте объем водорода при н.у., необходимый для полной гидрогенизации определенной массы данного липида (Таблица 3.П.1., задание 5)

5. Рассчитайте значение иодного числа липида из задания 4. Что означает иодное число? В каком агрегатном состоянии находится данный липид при стандартных условиях

(Значение йодного числа дает возможность судить об агрегатном состоянии жира. Если йодное число меньше 70, то жир твердый, больше 70 – жидкий, т.е. масло)

6. У взрослого человека 15% массы тела приходится на долю триацилглицеролов. Рассчитайте, какое количество энергии может получить человек вашей массы тела при полном окислении триацилглицеролов. Сколько дней можно прожить, используя только этот источник Е, если суточная потребность составляет 2000 Ккал. Один килоджоуль соответствует 0,238 килокалории.

7. Приведите уравнение реакции бромирования  $\beta$ -каротина. Химическое количество брома приведено в Таблица 3.П.1., задание 6

## 2.4..Варианты заданий

Таблица 3.П.1. Варианты заданий

Зада- да- ние Вари- ри- ант	1	2	4	5 М,г	6 моль
1	1)20:4 $\Delta 5$ 2)18:3 $w-3$ 3)Докозагексаеновая кислота $\omega-3$ и $\omega-6$	Олеиновая Пальмитиновая Арахидоновая	триолеилглицерин	120	9
2	1)22:6 $\Delta 3$ 2)20:4 $w_6$ 3) Октокозапентаеная кислота $\omega-3$ и $\omega-6$	Стеариновая Линолевая Миристиновая	диолеостеароилг- лицерин	35	2

3	1) 18:2 $\Delta 7$ 2) 20:3 $\omega-6$ 3) Гексакозапентаеновая кислота $\omega-3$ и $\omega-6$	Докозагексае- новая Линолевая Стеариновая	олеодистеаро- илглицерин	78	3
4	1) 22:6 $\Delta 3$ 2) 20:4 $\omega_6$ 3) Тетракозапентаеновая кислота $\omega-3$ и $\omega-6$	Эйкозапентае- ная Пальмитиновая Стеариновая	диолеолинолео- илглицерин.	25	7
5	1) 18:3 $\Delta 5$ ; 2) 22:6 $\omega_6$ 3) Докозагексае- новая кислота $\omega-3$ и $\omega-6$	Тетракозапен- тае- новая Стеариновая Миристиновая	диолеостеароилг- лицерол	135	2
6	1) 22:6 $\Delta 3$ 2) 20:4 $\omega_6$ 3) Тетракозагексае- новая кислота $\omega-3$ и $\omega-6$	Линолевая Пальмитиновая Арахидоновая	пальмитодилолино- леоилглицерин	450	3
7	1) 22:6 $\Delta 3$ 2) 20:4 $\omega_6$ 3) Гексакозапентае- новая кислота $\omega-3$ и $\omega-6$	Докозагексае- новая Стеариновая Пальмитиновая	олеинпальмито- стеароилглицерин	225	8
8	1) 20:6 $\Delta 3$ 2) 18:3 $\omega_6$ 3) Октокозапентае- новая кислота $\omega-3$ и $\omega-6$	Эйкозатетрае- новая Линоленовая Пальмитиновая	трилиноленоилг- лицерин	155	6
9	1) 18:3 $\Delta 3$ ; 2) 24:6 $\omega_6$ 3) Эйкозатриеновая кислота $\omega-3$ и $\omega-6$	Тетракозапен- тае- новая Миристиновая Пальмитиновая	трилинолеоилглице- рин	128	5
10	1) 18:3 $\Delta 5$ ; 2) 24:6 $\omega_6$ 3) Докозагексае- новая кислота $\omega-3$ и $\omega-9$	Докозагексае- новая Линолевая Пальмитиновая	линолеодиолеин- глицерин	340	1
11	1) 22:5 $\Delta 7$ 2) 20:3 $\omega_9$ 3) Тетракозапентае- новая кислота $\omega-3$ и $\omega-6$	Олеиновая Пальмитиновая Линоленовая	линоолеопальми- тоилглицерин	77	4
12	1) 20:6 $\Delta 3$ 2) 18:3 $\omega_3$ 3) Гексакозапентае- новая кислота $\omega-3$ и $\omega-6$	Эйкозапентае- ная Пальмитиновая Арахидоновая	диолеостеарилг- лицерин	87	8

13	1)20:6 $\Delta 3$ 2) 24:6 $w_6$ 3) Докозагексаеновая кислота $\omega-3$ и $\omega-6$	Эйкозатетраенная Линоленовая Пальмитиновая	пальмитодилинолеилглицерин	130	4
14	22:6 $\Delta 3$ 2)20:4 $w_6$ 3) )Гексакозапентаенная кислота $\omega-3$ и $\omega-6$	Тетракозапентаенная Стеариновая Миристиновая	пальмитодилинолеилглицерин	109	6
15	1) 22:6 $\Delta 3$ 2)20:4 $w_6$ 3) Докозагексаеновая кислота $\omega-3$ и $\omega-6$	Докозагексаенная Линолевая Пальмитиновая	линолеодиолеинглицерин	77	3
16	1) 18:3 $\Delta 5$ 2)18:3 $w_6$ 3) Тетракозапентаенная кислота $\omega-3$ и $\omega-6$	Линолевая Пальмитиновая Арахидоновая	пальмитодилинолеилглицерин	92	5
17	1)22:5 $\Delta 7$ 2)20:3 $w_9$ 3)Тетракозапентаенная кислота $\omega-3$ и $\omega-6$	Стеариновая Линолевая Миристиновая	олеодистеарилглицерин	98	8
18	1)20:6 $\Delta 3$ 2)18:3 $w_6$ 3) )Гексакозапентаенная кислота $\omega-3$ и $\omega-6$	Олеиновая Пальмитиновая Линоленовая	олеинпальмитостеарилглицерин	123	9
19	1)22:6 $\Delta 3$ 2)20:4 $w_6$ 3)Гексакозапентаенная кислота $\omega-3$ и $\omega-6$	Линолевая Пальмитиновая Арахидоновая	пальмитодилинолеилглицерол	109	10
20	1)20:6 $\Delta 3$ 2) 22:6 $w_6$ 3) Докозагексаеновая кислота $\omega-3$ и $\omega-6$	Эйкозапентаенная Пальмитиновая Арахидоновая	диолеостеарилглицерин	99	11

### 2.5. Контрольные вопросы:

1. Определение и классификация липидов
2. Омыляемые и неомыляемые липиды

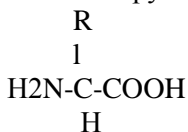
3. Простые и сложные липиды
4. Количественные характеристики липидов
5. Химические свойства липидов
6. Функции липидов
7. Жировой обмен и переваривание липидов в организме

## 1.4. Аминокислоты, белки

*Структурные и химические свойства аминокислот. Элементарный состав белков. Аминокислотный состав белков. Строение, свойства пептидов и их роль в процессах жизнедеятельности. Структура белковых молекул и их биологические функции. Качественные реакции белков и АК*

**Аминокислоты** – карбоновые кислоты содержащие аминогруппу.

Аминокислота, в которой аминогруппа находится в  $\alpha$ -положении, является структурной единицей белка.



Протеиногенные аминокислоты – кислоты входящие в состав белков. Их 60–70, но наиболее значимы 20.

### Структура аминокислот $H_2N-CHR-COOH$ :

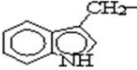
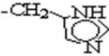
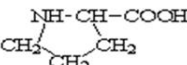
Название	Условное обозначение	Радикал R
Глицин	Gly	-H
Аланин	Ala	$-CH_3$
Валин	Val	$-CH(CH_3)CH_3$
Лейцин	Leu	$-CH_2CH(CH_3)CH_3$
Изолейцин	Ile	$-CH(CH_3)CH_2CH_3$
Фенилаланин	Phe	$-CH_2C_6H_5$
Тирозин	Tyr	$-CH_2-p-C_6H_4OH$
Триптофан	Trp	
Серин	Ser	$-CH_2OH$
Треонин	Thr	$-CH(OH)CH_3$
Аспарагиновая кислота	Asp	$-CH_2COOH$
Аспарагин	Asn	$-CH_2CONH_2$
Глутаминовая кислота	Glu	$-CH_2CH_2COOH$
Глутамин	Gln	$-CH_2CH_2CONH_2$
Цистеин	Cys	$-CH_2SH$
Метионин	Met	$-CH_2CH_2SCH_3$
Гистидин	His	
Лизин	Lys	$-(CH_2)_4NH_2$
Аргинин	Arg	$-(CH_2)_3NH-C(=NH_2)NH_2$
Пролин	Pro	

Рисунок 1.4.1. Протеиногенные аминокислоты.

#### Классификация кислот

##### 1. По образованию в организме:

20 природных аминокислот подразделяют на *заменяемые* и *незаменяемые*. Первые в достаточном количестве синтезируются в животном организме. Вторые должны поступать в организм извне (с пищей).

**Заменяемые** – аланин, аспарагиновая кислота, аспарагин, глутаминовая кислота, глутамин, пролин, глицин, серин

**Незаменяемые** – валин, лейцин, изолейцин, треонин, метионин, фе-

нилаланин, триптофан, лизин.

Остальные относятся к частично или условно заменимым

*2. По строению радикала:*

**1. Циклические:**

- Гомоциклические (фенилаланин, тирозин)
- Гетероциклические (триптофан, гистидин, пролин)

**2. Ациклические**

- Моноаминомонокарбоновые (глицин, аланин, серин, треонин, цистеин, метионин, валин, лейцин, изолейцин)

- Моноаминодикарбоновые (аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота)

- Диаминомонокарбоновые (лизин, аргинин)

**3. Ароматические** (фенилаланин, тирозин, триптофан)

**4. Серосодержащие** (метионин, цистеин)

*3. По заряду радикала АК*

**не заряженные аминокислоты:** неполярные и полярные;

• Неполярные: аланин, лейцин, изолейцин, валин, фенилаланин, пролин, метионин, триптофан.

• Полярные: серин, тирозин, цистеин, треонин, аспарагин, глутамин.

• Глицин занимает промежуточное положение и не может относиться как к полярным так и к неполярным.

**заряженные аминокислоты.**

• положительно (лизин, гистидин, аргинин)

• отрицательно (аспарагиновая и глутаминовая кислота)

*Биологическое значение АК*

• Структурная единица белков;

• Составная часть пептидов;

• Предшественники низкомолекулярных; биологически активные веществ;

• Производные некоторых аминокислот; являются гормонами;

• Предшественники азотистых оснований;

• Участвуют в биосинтезе медиаторов; нервной системы;

*Свойства АК*

1. Хорошо растворимы в воде.

2. В водном растворе существуют в виде равновесной смеси биполярного иона и неполярной молекулы

3. Спобны двигаться в электрическом поле.

4. Проявляют амфотерные свойства

5. Химические свойства.

а) по аминогруппе

**Реакции по аминогруппе**  
(присоединение электрофильных реagens (4), алкилирование (5), ацилирование (7), реакции с азотистой кислотой (6).)

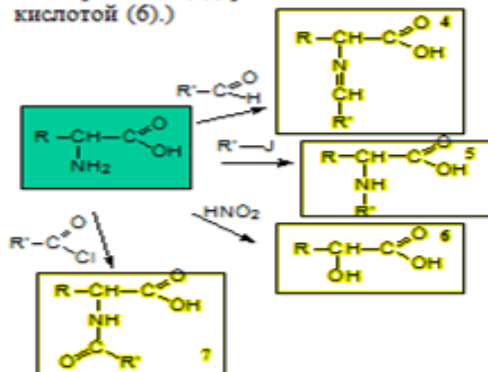


Рисунок 1.4.2. Химические реакции аминокислот по аминогруппе.

б) по карбоксильной группе

**Реакции по карбоксильной группе**  
(образование амидов (1), сложных эфиров (3) и др. производных, реакции декарбоксилирования (2) и т.д.)

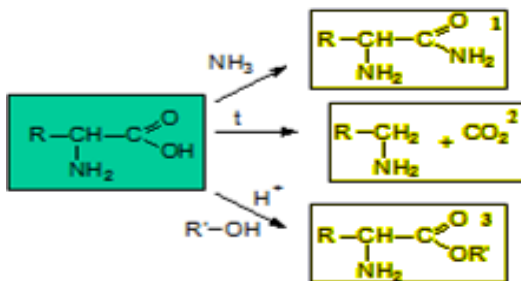


Рисунок 1.4.3. Химические реакции аминокислот по карбоксильной группе  
в) кислотно-основное равновесие в водном растворе

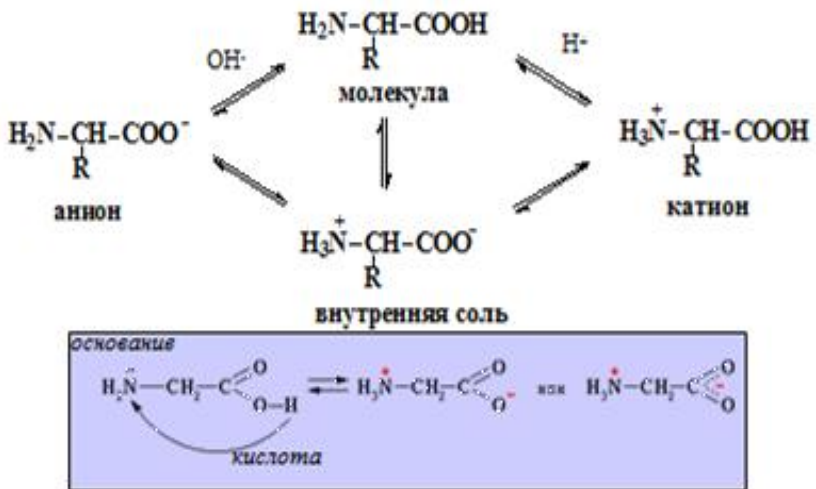
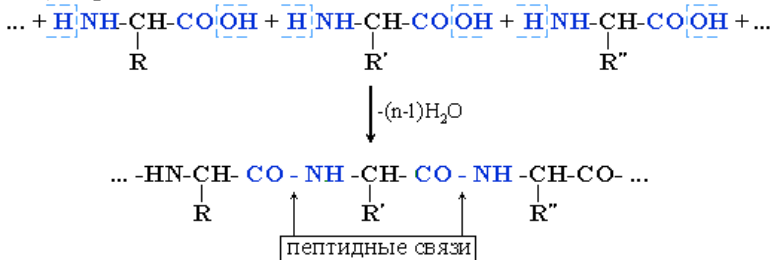


Рисунок 1.4.4. Кислотно-основное равновесие аминокислот в водном растворе

Величина рН, при которой образуется биполярный ион аминокислоты, не проводящий электрический ток, называется изоэлектрической точкой. Она зависит от строения кислоты

г) образование пептидной связи





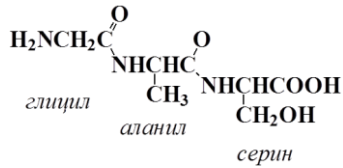


Рисунок 1.4.5. Образование пептидной связи

**Характеристика пептидной связи.** Пептидная связь плоская (копланарная). Связь С—N напоминает двойную связь (вращение невозможно) из-за сопряжение свободной пары электронов атома азота с электронами двойной связи С=О. Пептидная связь определяет остов (хребет) первичной структуры белковой молекулы и придает ему жесткость.

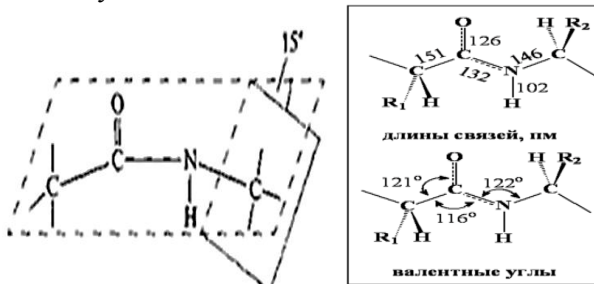


Рисунок 1.4.6. Характеристика пептидной связи

Свойства пептидной связи

- 1. Пептидная связь представляет собой промежуточную между одинарной и двойной связью, ее длина 1,32А,
- Вращение вокруг нее невозможно.
- 2. 6 атомов, расположенных рядом с пептидной связью (2 Са, О, N, Н), находятся в одной плоскости.
- 3. Пептидную связь можно рассматривать как диполь, поскольку
- на карбонильном кислороде есть  $\delta^-$ , а на N –  $\delta^+$ .

Аминокислоты соединяются между собой пептидной связью – СО-NH- с образованием пептидов и белков ( $n \geq 100$ )

**Пептидами** называются соединения, образованные из аминокислот с помощью пептидных связей. Условно считают, что пептиды содержат менее 100 АК, а более длинные полипептиды уже от-

носят к белкам. Количество аминокислот в пептиде может сильно варьировать. И в соответствии с их количеством различают:

- Низкомолекулярные пептиды - содержат от 2 до 10 аминокислот.
- Олигопептиды - так называемые «средние молекулы», они содержат от 10 до 50 аминокислотных остатков.
- Полипептиды- высокомолекулярные пептиды, содержащие от 50 до 100 аминокислот



Рисунок 1.4.7.Функции пептидов

- **Пептиды-буферы.** В мышцах животных и человека обнаружены дипептиды, выполняющие буферные функции, то есть поддерживающие постоянный уровень рН.
- **Пептиды-гормоны.** Гормоны –вещества органической природы, вырабатываемые клетками желез, регулируют деятельность отдельных органов, желез и организма в целом: сокращение гладкой мускулатуры организма и секреции молока молочными железами, регуляция деятельности щитовидной железы, активности роста организма, пигментов, обуславливающих цвет глаз, кожи, волос.
- **Нейропептиды.** Это две группы пептидов (*эндорфины* и *энкефалины*), содержащихся в мозге человека и животных. Они определяют реакции поведения (боязнь, страх), влияют на процессы запоминания, обучения, регулируют сон, снимают боль.

- **Вазоактивные пептиды** синтезируются из белков пищи в результате, они оказывают влияние на тонус сосудов.

- **Пептидные токсины** представляют собой группу токсинов, вырабатываемых микроорганизмами, ядовитыми грибами, пчёлами, змеями, морскими моллюсками и скорпионами. Для пищевой промышленности они нежелательны. Наибольшую опасность представляют токсины микроорганизмов (золотистый стафилококк, бактерии ботулизма, сальмонеллы), в том числе грибков, которые развиваются в сырье, полуфабрикатах и готовых пищевых продуктах.

- **Пептиды-антибиотики.** Представители данной группы пептидов бактериального или грибкового происхождения используется в борьбе с инфекционными заболеваниями, вызываемыми стрептококками, стафилококками и др. микроорганизмами.

- **Вкусовые пептиды** – прежде всего это соединения со сладким или горьким вкусом. Пептиды горького вкуса образуются в молодых ещё незрелых ферментативных сырах. Пептиды со сладким вкусом (*аспартам*) используются в качестве заменителя сахара.

- **Протекторные пептиды** выполняют защитные функции, прежде всего – антиокислительные.

**Белки** – это высокомолекулярные азотсодержащие органические соединения, обладающие специфической трехмерной структурой (конформацией) и распадающиеся при гидролизе на АК.

Свойства белков:

- бесконечное разнообразие структуры и ее высокая видовая специфичность; многообразие физических и химических превращений;

- - способность к внутримолекулярным взаимодействиям и склонность к взаимодействию с другими химическими соединениями с образованием надмолекулярных комплексов и структур;

- - способность отвечать на внешнее воздействие закономерным изменением конфигурации молекулы и восстанавливать исходное состояние по прекращению воздействия;

**Химический состав белков**

- Углерод 50-55%
- Водород 6-7%

- Кислород 21-23%
- Азот 16%
- Сера 0,3-2,5%

### **Уровни структурной организации белков**

**Первичная структура** – это последовательность аминокислот в полипептидной цепи

- Может содержать от нескольких десятков до нескольких тысяч аминокислотных звеньев. (Первичная структура миоглобина человека состоит из 153 звеньев.)

- Первичная структура стабилизируется *ковалентными* связями: пептидной, а в некоторых пептидах и дисульфидной.

- Разрушение ковалентных связей первичной структуры — гидролиз:

- 1) кислотный — в 6 н. HCl, 100—110 °С, 24 ч;
- 2) ферментативный — с помощью протеолитических ферментов в желудке при pH 1,5—5,0, в двенадцатиперстной кишке при pH 8,6.

Роль первичной структуры.

Последовательность аминокислот в первичной структуре белка является специфической видовой характеристикой данного белка.

- Первичная структура белка генетически детерминирована и воспроизводится в процессах транскрипции и трансляции.

- Первичная структура белка является основной для формирования последующих структур белка за счет взаимодействия радикалов аминокислотных остатков полипептидной цепи.

- Замена аминокислоты L -ряда на аминокислоту D-ряда или замена даже одной L-аминокислоты на другую может привести к полному исчезновению биологической активности пептида.

**Вторичная структура** представляет собой способ упаковки аминокислотной цепочки в более компактную структуру. Вторичная структура получается в результате образования водородных мостиков внутри макромолекулы или между различными макромолекулами. Различают  $\alpha$ -спираль,  $\beta$ -структуру и неупорядоченную конформацию (клубок).

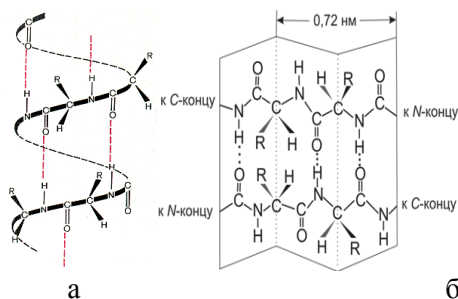


Рисунок 1.4.8. Вторичная структура белка: а- $\alpha$ -спираль; б-  $\beta$ -складчатый лист

Тип вторичной структуры белка зависит от природы аминокислоты (объемистости заместителей R).

**Третичная структура** — конформация полипептидной цепи в целом (т.е. расположение в трехмерном пространстве). Третичную структуру стабилизируют связи взаимодействия между радикалами аминокислотных остатков полипептидной цепи: ковалентная — дисульфидная связь, а также водородная, ионная связи и гидрофобное взаимодействие.

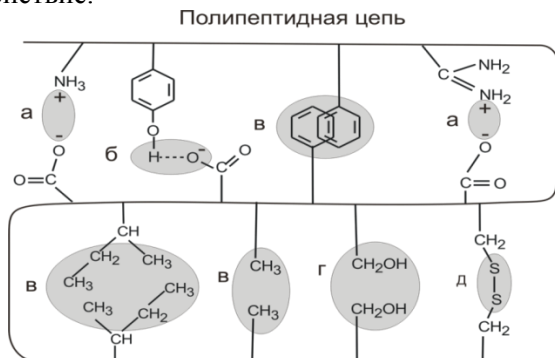


Рисунок 1.4.8. Взаимодействия, стабилизирующие третичную структуру белка структура белка: а – электростатические взаимодействия; б – водородная связь; в – гидрофобные взаимодействия; г – гидрофильные взаимодействия; д – дисульфидные мостик

### Третичная структура белка

-формируется самопроизвольно в результате пространственной укладки вторичных структур,

-Претерпевает обратимые конформационные изменения при внешних воздействиях (свойство живой материи)

-Подразделяются на:

- Фибриллярные белки
- глобулярные белки
- мембранные белки и прочие



Рисунок 1.4.9. Третичная структура миоглобина

Многие белки в третичной структуре имеют спирализованные, складчатые и неупорядоченные сегменты. При этом в функциональном и структурном отношениях важно взаимное расположение аминокислотных радикалов. Для выполнения функции белок должен иметь определенную и часто единственную третичную структуру (конформацию) — **нативную структуру**

**Четвертичная структура белков** — способ укладки в пространстве нескольких полипептидных цепей, обладающих первичной, вторичной и третичной структурами, с формированием единого макромолекулярного образования для выполнения определенной функции. Четвертичной структурой обладают белки с молекулярной массой более 50 000 Да. Может образовываться за счет нековалентных взаимодействий третичных структур белка (*субъединиц*).

#### **Классификация белков**

По степени сложности Белки бывают *простые*, состоящие только из самого белка (например, *альбумины* плазмы крови), и *сложные*, включающие небелковую часть. В качестве небелковых компонентов (*протетических групп или коферментов*) могут выступать витамины, нуклеотиды и катионы металлов.

В зависимости от типа протетической группы (ПГ) белки разделяют на:

- Гликопротеиды (ПГ = углевод)

- Липопротеины (ПГ = липид)
- Фосфопротеины (ПГ = остаток  $H_3PO_4$ )
- Металлопротеины (ПГ = биометаллы)
- Хромопротеины (ПГ = хромофор)
- Нуклеопротеины (ПГ = нуклеиновая кислота)

По типу расположения вторичных белковых структур в составе третичных белки подразделяются на фибриллярные (нитевидные) и глобулярные (шарообразные).

*Фибриллярные* белки, как правило, нерастворимы в воде и выполняют опорные функции, например, *кератин* волос, кожи, ногтей, *коллаген* сухожилий и костной ткани, *миозин* мышечной ткани;

*Глобулярные* белки имеют цилиндрическую или сферическую форму диаметром 1-100 нм, относительно хорошо растворимы в воде, растворов кислот или оснований, дают коллоидные растворы. К ним относятся практически все *ферменты*, многие *гормоны* (*инсулин*), *антитела*, переносчики кислорода (*гемоглобин*), *фибриноген*, отвечающий за свертывание крови и др.

*Классификация по растворимости:*

- **альбумины** растворимы в воде,
- **глобулины** нерастворимы в воде, но растворимы в растворах различных солей,
- **глотелины** растворимы только в растворах щелочей,
- **проламины** растворяются в растворах этилового спирта.

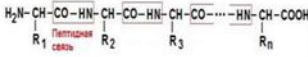
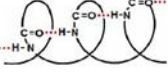


Структура	Определение	Связи, стабилизирующие структуру	Схема
Первичная	Порядок чередования аминокислотных остатков в полипептидной цепи	Пептидные	
Вторичная	Пространственное расположение полипептидной цепи в виде $\alpha$ -спирали или $\beta$ -складчатости	Водородные между амидными группировками	
Третичная	Пространственное расположение одной $\alpha$ -спирализованной полипептидной цепи в виде глобулы (клубочка) или фибриллы (нити)	Между радикалами аминокислот: а) водородные; б) дисульфидные; в) ионные; г) гидрофобные	
Четвертичная	Пространственное расположение нескольких полипептидных цепей с образованием единой функциональной системы	Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия	

Рисунок 1.4.10. Структура белков

### Физико-химические свойства белков и их растворов

1. Растворимость.
2. Высаливание – это процесс осаждения белков в растворах нейтральных солей  $[\text{Na}_2\text{SO}_4, (\text{NH}_4)_2\text{SO}_4]$ . Осаждение индивидуальных белков в определенном диапазоне концентраций соли позволяет проводить их разделение и очистку.
3. Кислотно-основные свойства. Как и аминокислоты, белки существуют в растворах в различных формах, меняя их в зависимости от рН, обладают *изоэлектрической точкой*.
4. Проявляют хелатирующие свойства, координируя ионы металлов.
5. При воздействии жестких условий:
  - нагревание до  $60-80^\circ$ ,
  - действие кислот (HCl желудочного сока) и щелочей, органических растворителей, солей тяжелых металлов
  - действие ряда соединений – мочевины, гуанидинхлорид – образующих прочные Н-связи с фрагментами белка



третичная структура белка подвергается денатурации – разрушению до первичной структуры. Ее биологическая активность при этом исчезает, однако, денатурация может иметь обратимый характер.

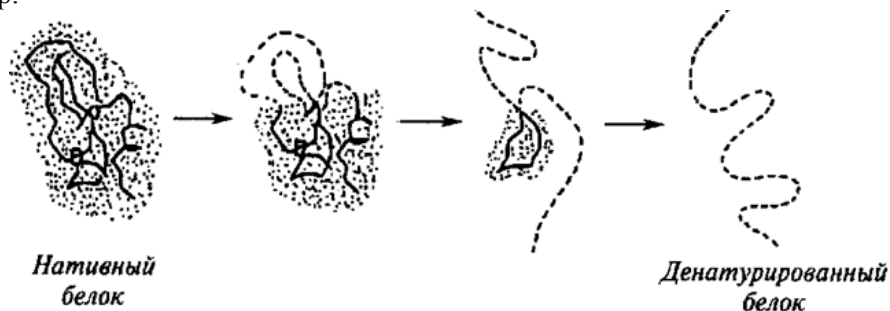


Рисунок 1.4.9. Денатурация белка

**Денатурация белка** – это разрушение его четвертичной, третичной и вторичной структуры путем разрыва дисульфидных и слабых нековалентных взаимодействий (водородных, ионных, гидрофобных), сопровождающееся потерей функции белка. .

Происходит при изменении pH среды, нагревании, добавлении органических растворителей. При этом белок выпадает в осадок, если теряются основные факторы устойчивости — заряд и гидратная оболочка.

Практически **необратимую денатурацию** вызывают соли тяжелых металлов, минеральные и органические кислоты, нагревание свыше 50<sup>0</sup>С. Органические растворители (спирт, эфир, хлороформ) вызывают обратимую денатурацию (ренатурацию), и при их удалении белок может восстановить свою нативную структуру.

В пищеварительном тракте денатурация пищевых белков соляной кислотой приводит к доступности пептидных связей для ферментативного гидролиза первичной структуры (пепсин в желудке; трипсин, химотрипсин, карбоксипептидазы в двенадцатиперстной кишке; дипептидазы, трипептидазы и аминопептидазы в тонком кишечнике).

- Наиболее часто токсиканты взаимодействуют с COOH-, NH-, OH-, SH-группами аминокислот, образующих белки.
- Многочисленные токсиканты, связывающиеся с SH-группами, называются тиоловыми ядами. К числу тиоловых ядов

прежде всего следует отнести тяжелые металлы, такие как ртуть, мышьяк, сурьма, таллий, органические соединения этих металлов (метилртуть, люизит и т.д.).

- Другие металлы более активно взаимодействуют с карбоксильными группами (свинец, кадмий, никель, медь, марганец, кобальт).

Если после удаления денатурирующего агента восстанавливается нативная структура белковой молекулы, то это явление называется **ренатурацией (ренативацией)**.

### **Биологические функции белков**

1. *Каталитическая* – большинство ферментов являются белками

2. *Транспортная* – перенос гормонов, аминокислот, углеводов, газов (перенос кислорода из легких в клетки гемоглобином крови)

3. *Регуляторная* (регуляция инсулином содержания глюкозы в крови),

4. *накопительная* (накопление запасов железа в печени *ферритином*)

5. *Структурная* (поддержание структуры кожи (*коллаген*); состав волос, ногтей (*кератин*))

6. *Защитная* (белки иммунной системы иммуноглобулины, обеспечивающие распознавание, связывание и уничтожение вирусов и бактерий; белки крови, обеспечивающие свертываемость крови и др.)

7. *Сократительная* (мышечные белки)

8. *Энергетическая* («резервные» питательные вещества, гидролиз белков)

9. *Зрительная* (генерация и передача нервных импульсов в мозг родопсином)

### **Структурные белки**

- Белки, выполняющие структурную (опорную) функцию, занимают по количеству первое место среди других белков тела человека.

- Среди них важнейшую роль играют фибриллярные белки, в частности коллаген в соединительной ткани, кератин в волосах, ногтях, коже, эластин в сосудистой стенке и др.

- Большое значение имеют комплексы белков с углеводами в формировании ряда секретов: мукоидов, муцина и т.д. В комплексе с липидами (в частности, с фосфолипидами) белки участвуют в образовании биомембран клеток.

**Коллагены** — семейство белков, в теле человека составляют до 25 — 30 % общей массы всех белков. Кроме структурной функции коллаген выполняет также механическую, защитную, питательную и репаративную функции.

- Молекула коллагена представляет собой правозакрученную спираль из трёх  $\alpha$ -цепей.

- Всего у человека имеется 28 типов коллагена. Все они сходны по структуре

Помимо коллагена внеклеточный матрикс содержит белок **эластин**, способный довольно в широких пределах растягиваться и возвращаться в исходное состояние.

- **Эластин** широко распространён в соединительной ткани, особенно в коже, легких и кровеносных сосудах.

- Общими характеристиками для **эластина** и коллагена являются большое содержание глицина и пролина. В эластине значительно больше валина и аланина и меньше глутаминовой кислоты и аргинина, чем в коллагене.

- **Эластин** нерастворим в водных растворах (как и коллаген), в растворах солей, кислот и щелочей даже при нагревании.

- В **эластине** большое количество аминокислотных остатков с неполярными боковыми группами, что, по-видимому, обуславливает высокую эластичность его волокон.

**Кератины** — семейство фибриллярных белков, обладающих механической прочностью, которая среди материалов биологического происхождения уступает лишь хитину.

- В основном из **кератина** состоят мертвые клетки ороговевающего эпителия и их производные (волосы млекопитающих, рога, копыта, когти, перья птиц, чешуя рептилий и др.).

- В живых клетках эпителиальных тканей **кератины** образуют промежуточные филаменты.

- **Кератины** разделяются на две группы:  $\alpha$ -кератины и  $\beta$ -кератины.

- Характерной особенностью **кератинов** является их полная нерастворимость в воде при pH 7,0.

- Отличаются от других фибриллярных структурных белков (например, коллагена) в первую очередь повышенным содержанием остатков цистеина.

- Первичная структура полипептидных цепей **а-кератинов** не имеет периодичности

#### **Двигательные, сократительные белки**

- **Актин** —филаментозный белок, из его мономеров при полимеризации образуются тонкие филаменты мышц и микрофиламенты неммышечных клеток.

- **Миозин** входит в состав постоянных структур сократительных волокон мышц

#### **Каталитические белки**

**Ферменты**, или энзимы (от лат. fermentum, греч. ζύμη, ἔνζυμον — закваска) — белки или их комплексы, катализирующие химические реакции в живых системах Реагенты в реакции, катализируемой ферментами, называются субстратами, а получающиеся вещества — продуктами.

#### **Классификация ферментов:**

1. **Оксидоредуктазы**, катализирующие окисление или восстановление. *Пример: каталаза, алкогольдегидрогеназа.*

2. **Трансферазы**, катализирующие перенос химических групп с одной молекулы субстрата на другую. *Пример: киназы, переносящие фосфатную группу.*

3. **Гидролазы**, катализирующие гидролиз химических связей. *Пример: эстеразы, пепсин, трипсин, амилаза, липопротеинлипаза.*

4. **Лиазы**, катализирующие разрыв химических связей без гидролиза с образованием двойной связи в одном из продуктов. *Пример: лактат алдолаза, ванилин синтаза*

5. **Изомеразы**, катализирующие структурные или геометрические изменения в молекуле субстрата. *Пример: хорисмат мутаза, лизолецитин ацилмутаза*

6. **Лигазы**, катализирующие образование химических связей между субстратами за счёт гидролиза АТФ. *Пример: ДНК-полимераза.*

#### **Транспортные белки**

- Перенос веществ через клеточную мембрану
- Перенос веществ по организму

Перенос веществ внутри клетки (Гемоглобин)

### **Регуляторная функция**

- **Клеточные рецепторы** - белковые молекулы находящиеся на поверхности мембраны клеток и служащие для восприятия и преобразования различных сигналов, поступающих в клетку, как от окружающей среды, так и от других клеток.

- **Гормоны** служат гуморальными (переносимыми с кровью) регуляторами определённых процессов в различных органах и системах. Ряд **гормонов** представлен белками или полипептидами, например гормоны гипофиза, поджелудочной железы и др

- **Инсулин** увеличивает проницаемость плазматических мембран для глюкозы, активирует ключевые ферменты гликолиза, стимулирует образование в печени и мышцах из глюкозы гликогена, усиливает синтез жиров и белков.

### **Защитная**

- Иммунная система, **антитела**

- **Антитела** (иммуноглобулины, ИГ, Ig) — это особый класс гликопротеинов, присутствующих на поверхности В-клеток лимфоцитов в виде мембраносвязанных рецепторов и в сыворотке крови и тканевой жидкости в виде растворимых молекул

### **Питательная (резервная) функция**

- Эту функцию выполняют резервные белки, являющиеся источниками питания для плода, например белки яйца (овальбумины).

- Основной белок молока (казеин) также выполняет главным образом питательную функцию.

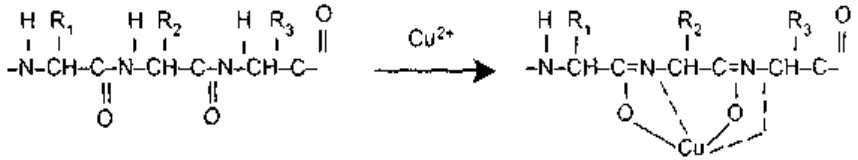
- Ряд других белков используется в организме в качестве источника аминокислот, которые в свою очередь являются предшественниками биологически активных веществ, регулирующих процессы метаболизма.

- При длительном голодании у животных начинают использоваться белки мышц, лимфоидных органов, эпителиальных тканей, печени

### **Качественные реакции на аминокислоты и белки**

#### **Биуретовая реакция (Пиотровского)**

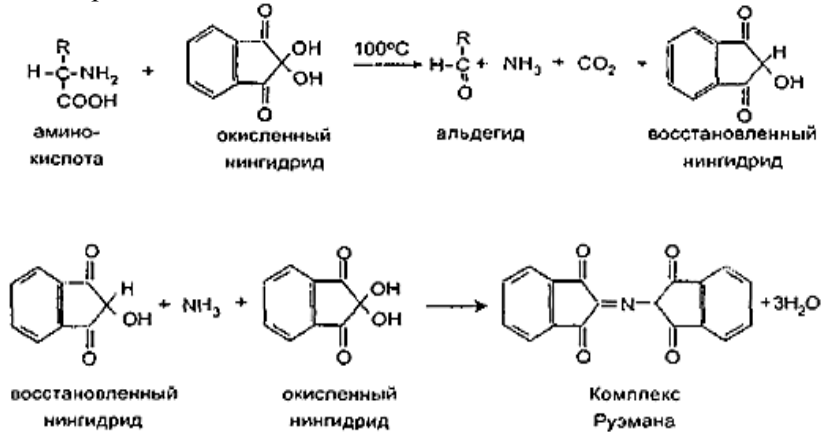
Биуретовая реакция обусловлена наличием пептидной группировки (-CO-NH-). При добавлении сернокислой меди к сильнощелочному раствору белка или полипептида образуются соединения меди с пептидной группировкой, окрашенные в красно- или сине-фиолетовый цвет в зависимости от длины полипептидной цепи. Схематично реакцию для полипептидов и белков можно представить следующим образом:



### Нингдриновая реакция

Нингдриновая реакция характерна для α-аминогрупп. При нагревании раствора аминокислот в присутствии нингдрина происходит окислительное дезаминирование аминокислот и пептидов до альдегидов, NH<sub>3</sub> и CO<sub>2</sub>. Нингидрин восстанавливается и реагирует со следующей молекулой окисленного нингдрина и аммиаком, образуя окрашенный синий или сине-фиолетовый комплекс Румана. Аминокислоты пролин и оксипролин образуют с нингдрином продукт желтого цвета.

Схема реакции:

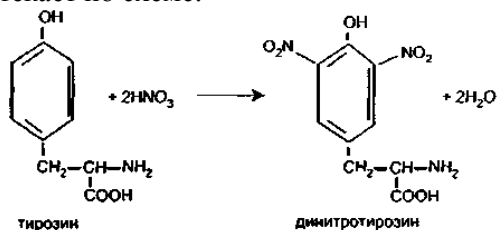


### Ксантопротеиновая реакция (Мульдера)

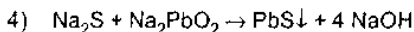
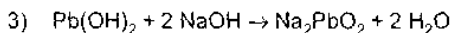
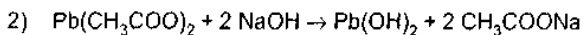
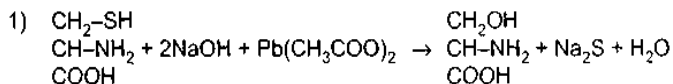
Эта реакция обусловлена образованием нитропроизводных ароматических и некоторых гетероциклических радикалов аминокислот.

При взаимодействии белка с азотной кислотой происходит нитрование ядра содержащихся в белке ароматических аминокислот с образованием окрашенных в желтый цвет соединений, окраска переходит в оранжевую при подщелачивании. Таким образом, с помощью ксантопротеиновой реакции в составе белка можно обнаружить такие циклические аминокислоты, как фенил аланин, тирозин, триптофан.

Реакция протекает по схеме:



### Реакция обнаружения серы в белке (Фоле)



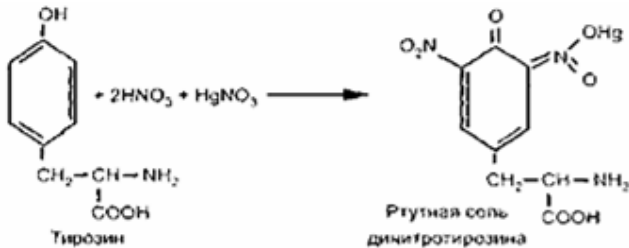
Белок, содержащий в своем составе серу, при нагревании с раствором щелочи гидролизует, сера отщепляется в виде сероводорода, который превращается в сульфид натрия. Таким образом, для обнаружения серы в белках требуется разрушение белковой молекулы. Отщепляющуюся серу можно определить с помощью ацетата свинца, который реагирует с сульфидом натрия, образуя черный осадок сульфида свинца.

### Реакция на триптофан (Адамкевича)

Триптофан, реагируя в кислой среде с альдегидами, образует окрашенные в фиолетовый цвет продукты конденсации. Так, с гли-

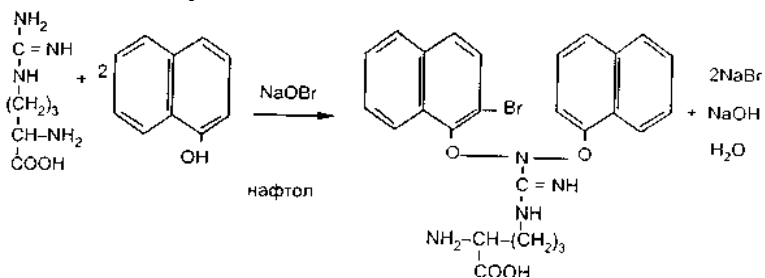
оксиловой кислотой (являющейся примесью в концентрированной уксусной кислоте), реакция протекает по уравнению:

### Реакция Милона



Открывает в белке циклическую аминокислоту тирозин. При добавлении к реактиву Милона раствора белка, образуется белый осадок, окрашивающийся при нагревании в красный цвет.

### Реакция Сакагучи



Гуанидиновая группировка аргинина окисляется гипобромитом и аминокислота конденсируется с  $\alpha$ -нафтолом с образованием соединения красного цвета

## Практическая работа № 3. Аминокислоты и белки.

Белки играют наиважнейшую роль в процессах жизнедеятельности: они принимают участие в построении клеток и тканей, осуществляют биологический катализ, регуляторные и сократительные процессы, защиту от внешних воздействий. Знание строения и свойств белковых молекул позволит студенту на микроуровне ор-



ганизации живой материи оценить как воздействие чужеродных веществ, так и последствия этого воздействия

**2.1. Цель работы:** изучить строение и классификацию, свойства аминокислот и белков

**2.2. Порядок выполнения работы:**

1. изучить теоретическую часть;
2. ответить на контрольные вопросы
2. выполнить практическую часть;
3. оформить отчет.

**2.3 Практическая часть.**

1. Написать формулу пептида, отметить пептидные связи, указать их количество (Таблица 2.П.1., задание 1)

2. Написать уравнение реакций кислотного гидролиза пептида, приведенного в задании 1, если в результате образуется дипептид и трипептид.

3. Имеются 4 раствора белков и аминокислот. Составьте схему проведения качественного анализа, аргументируйте свой выбор.

Напишите уравнения соответствующих реакций (Таблица 2.П.1., задание 3).

4. Что такое денатурация белка, ренатурация белка. Что происходит с раствором белка при действии на него химического агента. Имеет ли значение концентрация химического агента? (Таблица 2.П.1., задание 4)

5. Какие яды называются тиоловыми? На какие группы аминокислот они действуют? Является ли металл преимущественно тиоловым ядом? Почему? (Таблица 2.П.1., задание 1)

Таблица 2.П.1. – Варианты заданий

№ ВАРИАНТ	1 задание	3 задание	4 задание	5 задание
1	Гли Фен Цис Асп Гис	1) раствор альбумина человека 2) раствор инсулина быка 3) раствор цистина 4) раствор фенилаланина	Хлорид натрия	свинец
2	Ала Тир Про Цис- цис Арг	1) раствор сальмина 2) раствор гемоглобина лошади 3) раствор тирозина 4) раствор цистеина	Гидроксид калия	ртуть

3	Лей Фен Тир Мет Гис	1)раствор $\alpha$ -казеина 2) раствор инсулина быка 3) раствор сальмина 4)раствор аланина	Серная кислота	кад- мий
4	Изл Три Цис Сер Про	1)раствор сальмина 2) раствор рибонуклеазы 3) раствор яичного альбумина 4)раствор глицина	алкало- ид	мы- шьяк
5	Фен Гли Цис-цис Мет Лиз	1)раствор $\alpha$ -казеина 2) раствор инсулина быка 3) раствор сальмина 4)раствор аланина	бензол	медь
6	Тир Ала Цис Фен Глу	1)раствор фиброина 2) раствор коллагена 3) раствор рибонуклеазы 4)раствор валина	Суль- фат ме- ди	ни- кель
7	Тир Фен Цис Асп Гис	1)раствор коллагена 2) раствор альбумина (яичного) 3) раствор триптофана 4)раствор цистина	Хлорид калия	ко- бальт
8	Лей Тир Про Цис Фен	1)раствор гистона печени теленка 2) раствор $\beta$ -лактоглобулина 3) раствор АКТГ 4)раствор метионина	Нитрат натрия	кад- мий
9	Тир Лей Мет Фен Цис-цис	1)раствор альбумина человека 2) раствор инсулина быка 3) раствор цистина 4)раствор фенилаланина	толуол	медь
10	Сер Про Изл Цис Три	1)раствор сальмина 2) раствор гемоглобина лошади 3) раствор тирозина 4)раствор цистеина	Хлорид свинца	мы- шьяк
11	Цис Фен Мет Лиз Цис-цис	1)раствор $\alpha$ -казеина 2) раствор инсулина быка 3) раствор сальмина 4)раствор аланина	Уксус- ная кислота	сви- нец
12	Цис-цис Тир Ала Фен Глу	1)раствор сальмина 2) раствор рибонуклеазы 3) раствор яичного белка 4)раствор глицина	Нитрат калия	талий
13	Три Арг Цис Гл Мет	1)раствор фиброина 2) раствор коллагена 3) раствор рибонуклеазы 4)раствор валина	Хлорид ртути	кад- мий

14	Тир Про Асп Гис Фен Цис	1)раствор коллагена 2) раствор альбумина (яичного) 3) раствор триптофана 4)раствор цистина	алкало- ид	ртуть
15	Асп Гис Цис-цис Арг Фен	1)раствор гистона печени теленка 2) раствор β-лактоглобулина 3) раствор АКТГ 4)раствор аланина	толуол	ни- кель
16	Гли Цис- цис Мет Лей Фен	1)раствор альбумина человека 2) раствор инсулина быка 3) раствор цистина 4)раствор фенилаланин	Суль- фат свинца	мы- шьяк
17	Тир Мет Гис Изл Три	1)раствор сальмина 2) раствор гемоглобина лошади 3) раствор тирозина 4)раствор цистеина	Азотная кислота	медь
18	Фен Гли Цис-цис Мет Лиз	1)раствор α-казеина 2) раствор инсулина быка 3) раствор сальмина 4)раствор аланина	Гид- роксид натрия	сви- нец
19	Тир Ала Цис Фен Глу	1)раствор сальмина 2) раствор рибонуклеазы 3) раствор яичного белка 4)раствор глицина	ацетон	талий
20	Цис Мет Три Арг Гл	1)раствор фиброина 2) раствор коллагена 3) раствор рибонуклеазы 4)раствор валина	Соля- ная кислота	ртуть

### Контрольные вопросы:

1. Как классифицируются аминокислоты по химической структуре, физико-химическим свойствам и биологической ценности.
2. Приведите структурные формулы аминокислот. Какие аминокислоты являются незаменимыми?
3. С помощью какой связи аминокислоты объединяются в белок? Напишите реакцию образования этой связи, назовите ее свойства.
4. Дайте определение белков, укажите их состав и строение, назовите физико-химические свойства белков
5. Приведите классификация белков.

6. Что называется изоэлектрической точкой белков
7. Перечислите функции белков.
8. Объясните механизм биуретовой, нингидриновой, ксанто-протеиновой и других универсальных и специфических реакций на белки и аминокислоты
9. Что такое денатурация, ренатурация?
10. Факторы, вызывающие денатурацию.
11. Чем обусловлены реакции осаждения белков?
12. Какими реактивами вызывается обратимое и необратимое осаждение белков?
13. Денатурация белка под воздействием различных реагентов.

### 1.5. Нуклеиновые кислоты

*Химический состав нуклеиновых кислот. Строение нуклеозидов, мононуклеотидов, полинуклеотидов. Структура и функции ДНК и РНК Качественные реакции нуклеиновых кислот*

**Нуклеиновые кислоты** - (от лат. nucleus — ядро) — биологические полимеры, образованные остатками нуклеотидов (полинуклеотиды). Два вида нуклеиновых кислот — ДНК и РНК присутствуют в клетках всех живых организмов и выполняют функции хранения, передачи и реализации наследственной информации с молекулярной массой от 25 тыс. до 1 млн дальтон и более

Нуклеиновые кислоты ДНК и РНК присутствуют в клетках всех живых организмов и выполняют важнейшие функции по хранению, передаче и реализации наследственной информации



Рисунок 1.5.1. Нуклеиновые кислоты

### Состав нуклеиновых кислот

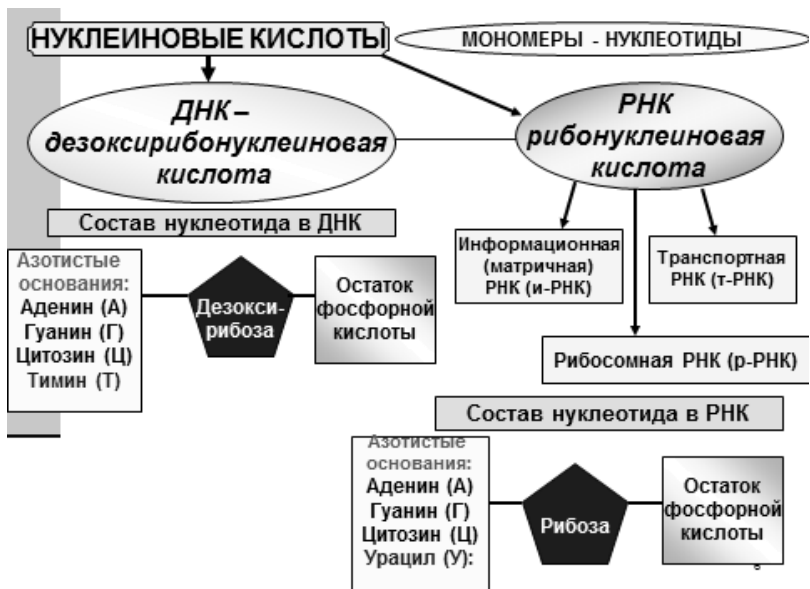


Рисунок 1.5.2. Состав нуклеиновых кислот

В составе нуклеотидов встречаются два вида азотистых оснований, которые являются производными двух типов гетероциклов:

пуринов и пиримидинов, углевод (рибоза или дезоксирибоза) и остаток фосфорной кислоты

### *Азотистые основания.*

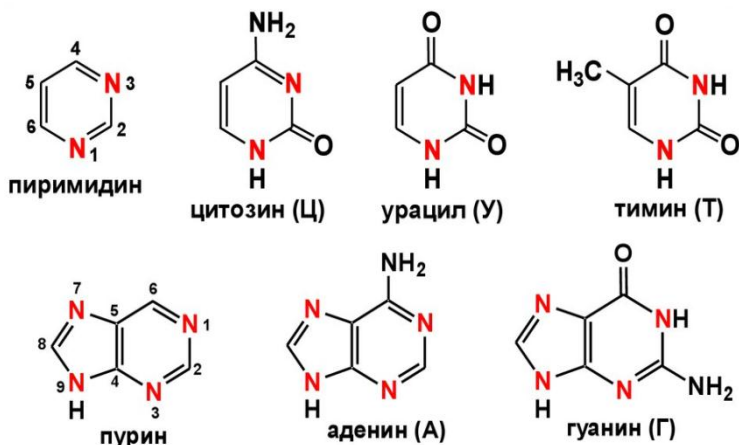


Рисунок 1.5.3. Пуриновые и пиримидиновые основания.

Поскольку в азотистых основаниях присутствуют электроотрицательные атомы, то происходит смещение электронной плотности, в результате чего они могут реагировать с водой и образовывать водородные связи, а также реагировать друг с другом. Устойчивые соединения образуют пиримидиновые основания с пуриновыми. Специфичным взаимодействием между определенными пуринами и пиримидинами получило название правило комплементарности, по этому правилу аденин соединяется с тимином или урацилом двумя водородными связями, а гуанин с цитозином – тремя связями. Правило комплементарности является ведущим правилом в матричных процессах. Азотистые основания выполняют в клетке метаболическую функцию, т.е. входят в состав нуклеозидов

### *Углеводы.*

D-рибоза и 2- дезокси- D -рибоза входят в состав нуклеотидов в фуранозной форме и являются β-аномерами.

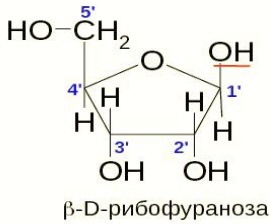


Рисунок 1.5.4. Углеводы ДНК и РНК

**Нуклеозиды** - это двухкомпонентные системы, состоящие из углеводных остатков и азотистых оснований, связанных  $\beta$ -гликозидной связью, которая образуется между атомами С (1) углевода и N (9) в пуриновых или N (1) в пиримидиновых азотистых основаниях.



Например:

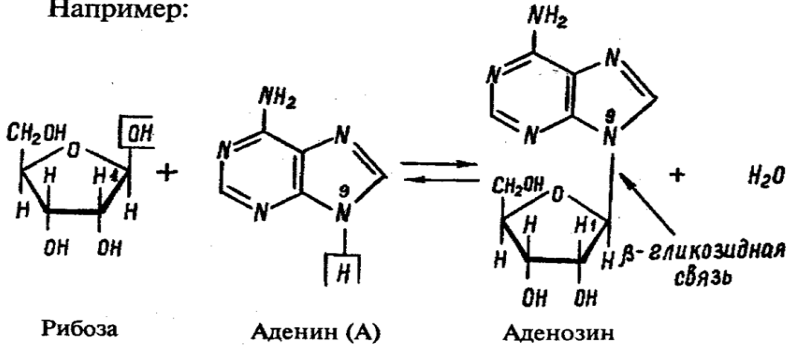
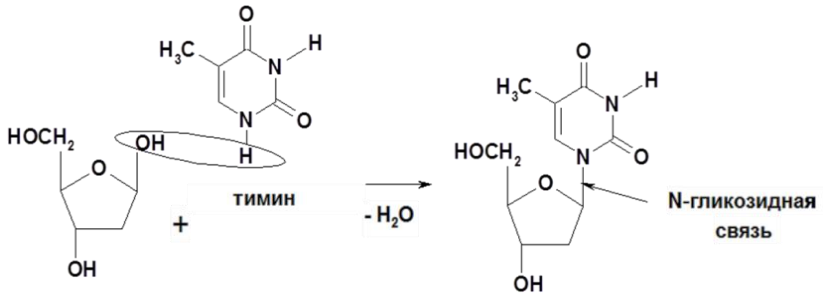


Рисунок 1.5.5 Схема образования пуринового нуклеозида.



дезоксирибоза

нуклеозид ТИМИДИН

Рисунок 1.5.6. Схема образования пиримидинового нуклеозида. По строению нуклеозиды делятся на:

1. пиримидиновые и имеют окончание – дин. В свою очередь, которые делятся на:
  - а) рибонуклеозиды, например: уридин, цитидин, тимидин.

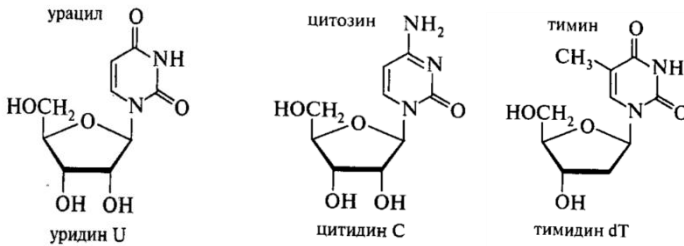


Рисунок 1.5.7. Пиримидиновые рибонуклеозиды

б) дезоксирибонуклеозиды, например: дезокситимидин, дезоксицитидин, дезоксиурацидин.

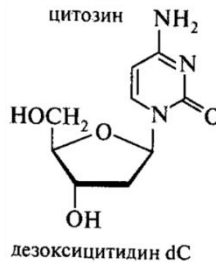


Рисунок 1.5.8. Пиримидиновые дезоксирибонуклеозиды.

2. пуриновые и имеют окончание –зин. Так же делятся на:
  - А) рибонуклеозиды, например: аденазин, гуанозин.



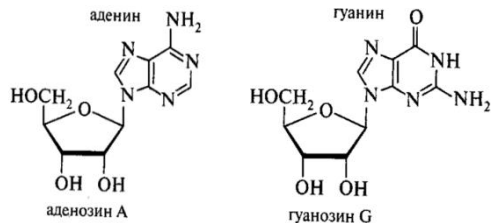


Рисунок 1.5.9. Пуриновые рибонуклеозиды

В) дезоксирибонуклеозиды, например: дезоксиаденазин, дезоксигуанозин.



Рисунок 1.5.10. Пуриновые дезоксирибонуклеозиды

Аденин, гуанин и цитозин встречаются как в дезокси- так и в рибонуклеозидах, а тимин образует устойчивые связи с дезоксирибонуклеозидами и урацил - с рибонуклеозидами. Нуклеозиды выполняют только метаболическую функцию, входят в состав нуклеотидов.

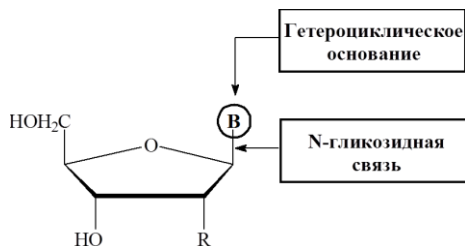
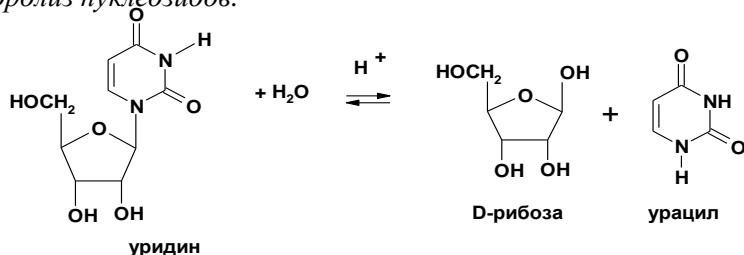


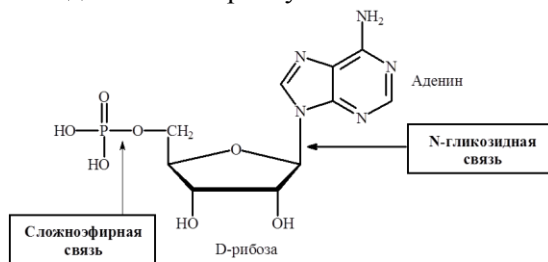
Рисунок 1.5.11. Общая структура нуклеозида (R=ОН-Рибонуклеозид, R=Н – Дезоксирибонуклеозид)

*Гидролиз нуклеозидов.*



## Нуклеотиды.

Нуклеотиды – мономеры нуклеиновых кислот.

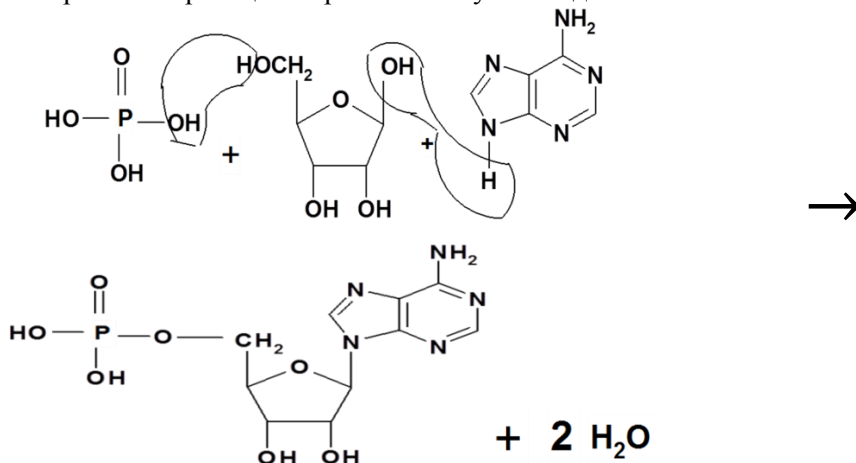


Аденозин-5'-фосфат,  
5'-адениловая кислота

Рисунок 1.5.12. Общая структура нуклеотида

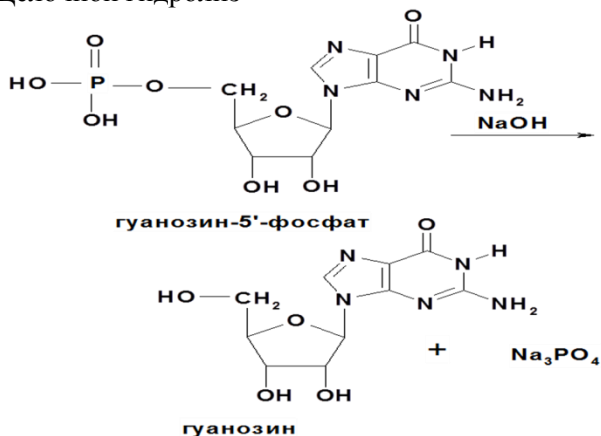
*Нуклеотиды* – это фосфаты нуклеозидов, т.е. сложные эфиры нуклеозидов и фосфорной кислоты. Нуклеотиды образуются из нуклеозидов за счет образования фосфоэфирной связи между фосфатным остатком и 5' гидроксильной группы. К нуклеозиду может присоединиться от 1 до 3 фосфатных остатков. Фосфатные связи в нуклеотидах богаты энергией, при расщеплении одной фосфатной группы выделяется 36,36 кДж энергии. Легче всего отщепляется третий фосфатный остаток, а труднее первый. В качестве энергии можно использовать только две связи.

Уравнение реакции образования нуклеотида:

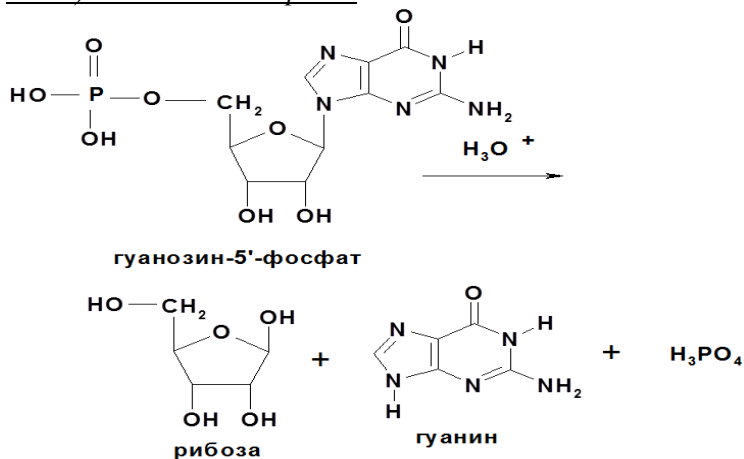


## Гидролиз нуклеотидов

### а) Щелочной гидролиз



### б) Кислотный гидролиз

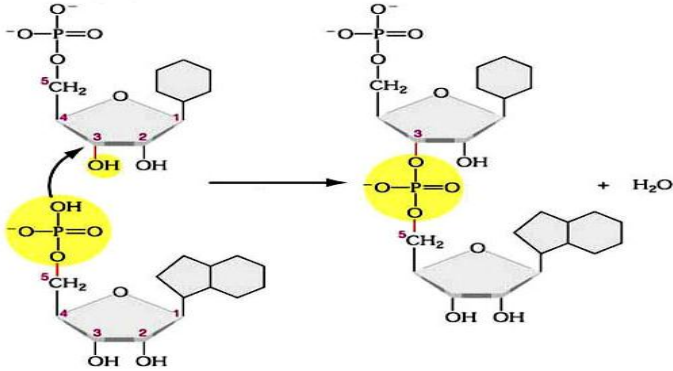


### Функции нуклеотидов.

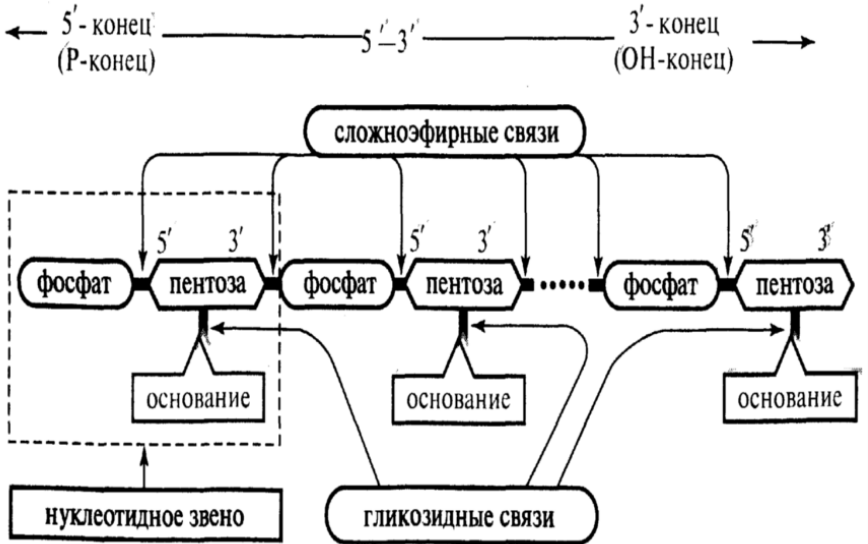
1. метаболическая – нуклеотиды входят в состав нуклеиновых кислот.
2. энергетическая – в качестве источника энергии используются НТФ и в частности АТФ и ГТФ, т.к. они содержат макроэргические связи.
3. регуляторная: ряд ферментов

### Образование полинуклеотида

Нуклеотиды соединяются с помощью ковалентных 3', 5'- фосфодиэфирных связей реакцией поликонденсации.



Синтез нуклеиновых кислот идет от 5' к 3' концу.



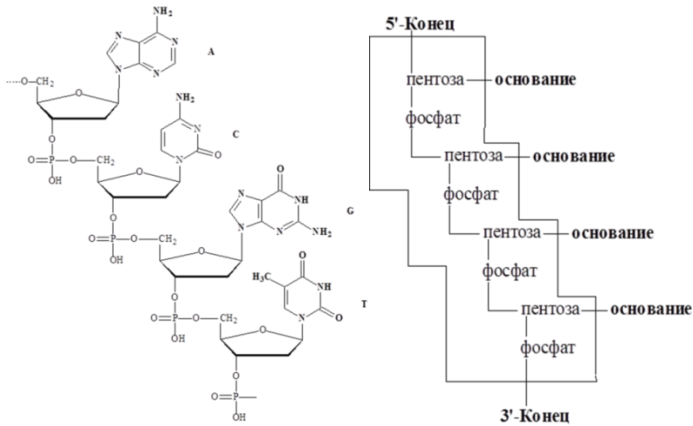


Рисунок 1.5.12. Общее строение полинуклеотидной цепи

### Структура нуклеиновых кислот

#### *Первичная структура нуклеиновых кислот*

- определяется последовательностью нуклеотидов в полинуклеотидной цепи
- нуклеотиды соединяются с помощью ковалентных 3', 5'-фосфодиэфирных связей
- за направление полинуклеотидной цепи принято направление от 5' → к 3'-концу

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота – высокомолекулярный линейный полимер, состоящий из двух полинуклеотидных цепей. Мономерами ДНК являются нуклеотиды 4 типов: А, Т, Г, Ц; все они построены на основе сахара дезоксирибозы. Повторяться внутри ДНК нуклеотиды могут бесчисленное количество раз (23 молекулы ДНК человека содержат в себе более 3 млрд. пар нуклеотидов). Образующаяся в результате цепочка имеет гигантскую длину – десятки и сотни миллионов нуклеотидов и вес  $10^{10}$ - $11^{11}$ . Молекулу ДНК видно в световой микроскоп в виде хромосомы

Генетическая информация, необходимая для управления синтезом белков со строго определенной структурой, закодирована нуклеотидной последовательностью цепи ДНК. Кодировущей единицей для каждой аминокислоты белка являются триплет (код из трех оснований), всего возможны вариантов  $64$  ( $4^3 = 64$ ). Это более чем

достаточно для кодирования 20 различных аминокислот входящих в состав белков.

### **Вторичная структура ДНК**

Модель строения ДНК была предложена в 1953 Уотсоном и Криком на основе работ Чаргаффа. Они предположили, что молекула имеет форму двуцепочечной спирали, причем спирали в этой молекуле связаны водородными связями через азотистые основания по правилу комплиментарности. Т.о. азотистые основания занимают центральную часть, а сахарофосфатный остов лежит на периферии молекулы. В спирали цепочки антипараллельны, (разнонаправлены).

#### **Правила Э. Чаргаффа:**

- количество *пуриновых* оснований (А+Г) в молекуле ДНК всегда равно количеству *пиримидиновых* оснований (Т+Ц),
- количество аденина равно количеству тимина [А=Т, А/Т=1]; количество гуанина равно количеству цитозина [Г=Ц, Г/Ц=1] (правило комплиментарности);
- соотношение (Г+Ц)/(А+Т)=К, где К - коэффициент специфичности, является постоянным для каждого вида живых организмов
- А и Т, Г и Ц называются комплементарными основаниями.

**Принцип комплементарности** – основа функционирования нуклеиновых кислот .

#### *Вторичная структура обусловлена*

1. Водородными связями между комплементарными основаниями
2. Вертикальные взаимодействия между соседними основаниями, располагающимися друг над другом в виде стопок- стэкинг- взаимодействия: два типа электронных эффектов – лондоновские дисперсионные силы (обусловленные индуцированными диполями) и взаимодействие между постоянными диполями.

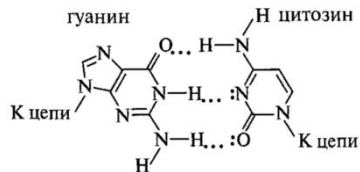
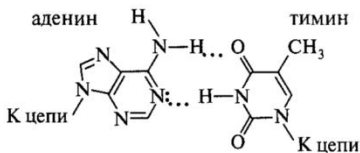


Рисунок 1.5.13. Водородные связи между комплементарными основаниями

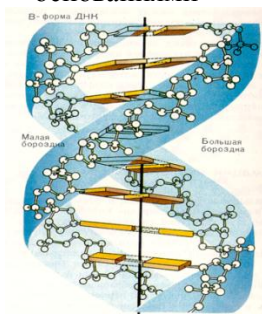


Рисунок 1.5.14. Стэкинг-взаимодействия.

Согласно модели Уотсона и Крика макромолекула ДНК представляет собой спираль, состоящую из двух полинуклеотидных цепей, закрученных вокруг общей оси.

Азотистые основания располагаются внутри спирали. На 1 виток спирали приходится, как правило, 10 нуклеотидов.

Цепи выстраиваются в противоположных направлениях и удерживаются вместе водородными связями, образующимися между пуриновыми и пиримидиновыми основаниями.

Существование подобной структуры возможно благодаря особенностям строения нуклеотидов. Цепи ДНК ориентированы строго определённым образом: азотистые основания нуклеотидов обеих цепей обращены внутрь, а сахара и фосфаты – наружу; кроме того, цепи расположены очень близко друг к другу (около 1,8 нм).

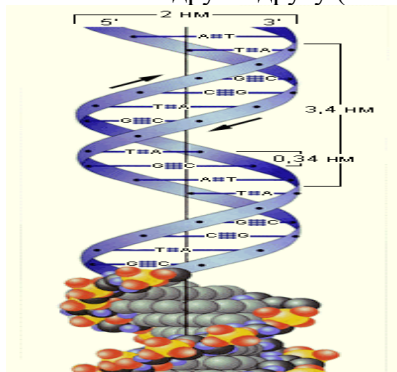


Рисунок 1.5.15. Двухцепочечная правозакрученная спираль

Двухцепочечная правозакрученная спираль:

- Цепи разнонаправленные 3 и 5 минут
- Диаметр 2 нм
- Биополимер, мономерами являются нуклеотиды
- Шаг спирали 3,4 нм
- Каждый виток спирали 10 пар нуклеотидов, каждый нуклеотид 0,34 нм по длине в цепи ДНК
- Расположена в ядре, хлоропластах, митохондриях

**Третичная** структура представляет у всех живых организмов плотноупакованные двухспиральные молекулы ДНК с образованием сложной трехмерной структуры

Третичная структура ДНК эукариот формируется путем суперсперилизации ДНК в комплексе с ядерными белками- гистонами с образованием нуклеосомных нитей, а затем – хроматина.

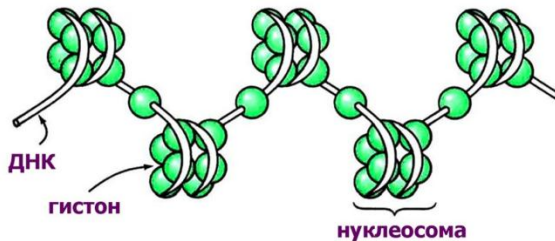


Рисунок 1.5.16. Образование нуклеосомы

Нуклеосома, первый уровень упаковки. Двойная спираль ДНК дважды огибает комплекс гистонных протеинов. Второй уровень упаковки. структура «жемчужного ожерелья» ДНК закручивается в форме спиралевидной структуры, в форме зигзага. Третий уровень: две нуклеосомы, сложенные одна в другую, соединены с двумя другими нуклеосомами, расположенными напротив, посредством прямой нити ДНК. Следующий этап – сворачивание в спираль очень длинной последовательности «бус». Эта спираль, в свою очередь, претерпевает сворачивание в двухжильные канаты, из которых образуются гроздья, являющиеся небольшой частью хромосомы:



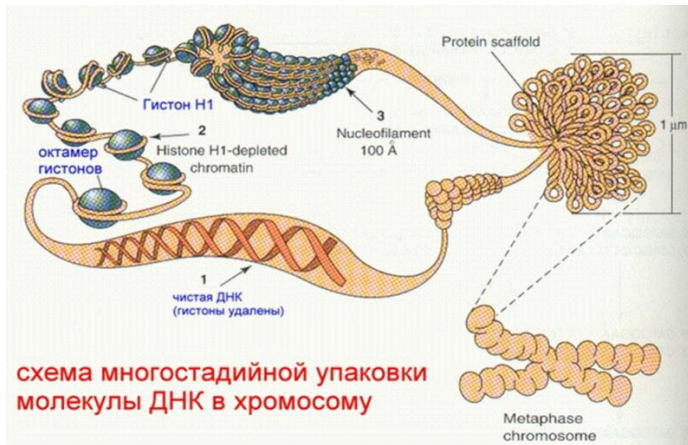


Рисунок 1.5.17. Образование хромосомы

- Функцией ДНК является хранение, передача и воспроизведение в ряду поколений генетической информации.
- В организме ДНК, являясь основой уникальности индивидуальной формы, определяет, какие белки и в каких количествах необходимо синтезировать

### Реакции с участием ДНК

- **Репликация** (самоудвоение ДНК)
- **Рекомбинация** (обмен участками между молекулами ДНК)
- **Репарация** (самовосстановление ДНК)
- **Транскрипция** (синтез РНК на ДНК)
- **Обратная транскрипция** (синтез ДНК на РНК – у некоторых вирусов)
- **Мутирование** (изменение строения ДНК)

Мутации – изменение нуклеотидной последовательности ДНК под воздействием различных факторов

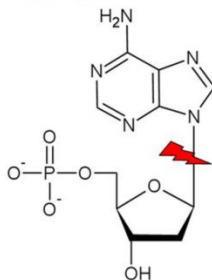


Рисунок 1.5.18. Виды мутаций

*Спонтанные мутации – причина не ясна:*

- Окислительные повреждения;
- Депуринизация;
- Депиримидинизация;
- Одноцепочечные разрывы;
- Двухцепочечные разрывы;
- Об-метилгуанидины;
- Дезаминирование цитозина.

**Депуринизация**



В каждой соматической клетке человека происходит за сутки от 5000 до 10000 актов депуринизации

**Дезаминирование**



Около 100 событий на геном в сутки

Рисунок 1.5.18. Примеры спонтанных мутаций

*Индукцированные мутации* – вызваны мутагенами. Мутагены – факторы, вызывающие мутации.

*Факторы, вызывающие мутации:*

1. Физические факторы: излучение (УФ, СВЧ), радиация
2. Химические факторы:  
Сильные восстановители: (гидриды металлов и др).  
Алкилирующие соединения (иприт и др.)  
Альдегиды (формальдегид)  
Нитрозосоединения  
Некоторые антибиотики  
Пестициды и т. Д.
3. Биологические факторы (вирусы и бактерии)

Многие ксенобиотики вступают во взаимодействие с нуклеиновыми кислотами, приводя к химической модификации или нарушению конформации кислот. К числу веществ, вступающих в химическое взаимодействие с нуклеиновыми кислотами, относятся нитриты, сернистый, азотистый, кислородный иприты, этиленоксид, этиленимид, гидразин и его производные, гидроксилламин, нитрозоамины, ареноксины, полициклические углеводороды, метаболиты афлотоксинов, соединения мышьяка и многие другие вещества. Эти токсиканты образуют ковалентные связи с аминогруппами пуриновых и пиримидиновых оснований, входящих в структуру нуклеиновых кислот. Вещества с бифункциональными активными группами (иприты) могут образовывать с двунитевой молекулой ДНК перекрестные связи, при этом становится невозможным расхождение нитей двойной спирали, необходимое для обеспечения синтеза белков, клеточного деления. Токсиканты способны вступать во взаимодействие не только с пуриновыми и пиримидиновыми основаниями, но и с углеводно-фосфатной основой молекулы нуклеиновой кислоты. При этом происходит ее денатурация (например – формальдегид).

Многие ксенобиотики образуют нековалентные связи с ДНК, при этом меняется конформация макромолекул. Так, производные акридина, этидиумбромиды, профлавина и др. которые, встраиваясь в молекулу ДНК между соседними парами оснований, изменяют ее структуру. Антрациклин, хлорахин, актиномицин и

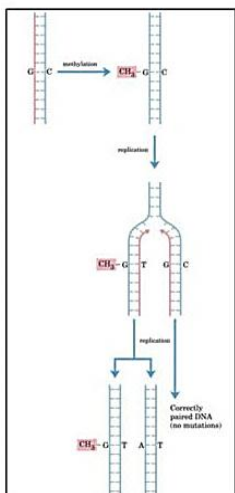
некоторые другие антибиотики также изменяют конформацию нуклеиновых кислот, не образуя с ними ковалентных связей.

*Основные типы генных мутаций:*

- Замена нуклеотидов;
- Вставка или выпадение нуклеотидов
- Переворот нуклеотидов на  $180^{\circ}$

*Нарушение структуры ДНК под действием мутагенных факторов*

1. Образование поперечных сшивок цепей ДНК (под действием алкилирующих соединений)



- Главным источником мутаций, возникающих под действием алкилирующих агентов, является алкилирование О-6 в гуанине и О-4 в тимине ДНК.

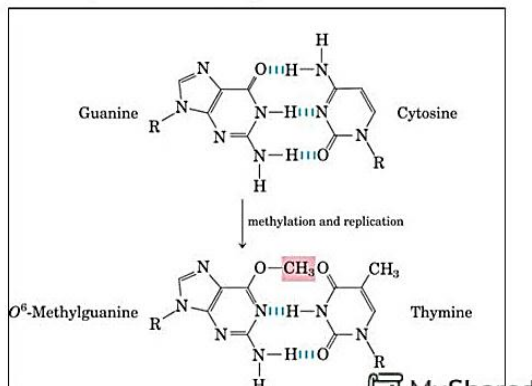
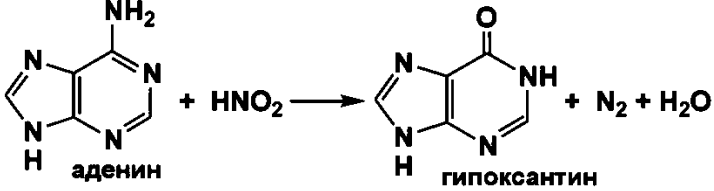


Рисунок 1.5.19. Алкилирование гуанина и тимина

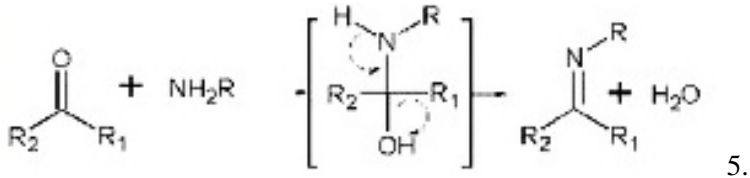
2. Нарушение ароматичности и плоскостного строения гетероциклов азотистых оснований



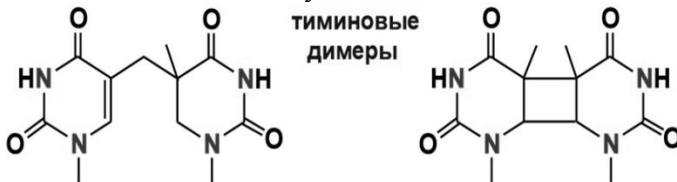
гуанин – в ксантин, цитозин – в урацил



4. Образование оснований Шиффа (взаимодействие аминогруппы азотистых оснований с формальдегидом и другими альдегидами).



Образование димеров пиримидиновых оснований (тимина и цитозина под действием УФ-излучения



## РНК

Макромолекула РНК, как правило, представляет собой одну полинуклеотидную цепь, принимающую различные пространственные формы, в том числе и спиралеобразные.

Виды РНК

- транспортная РНК (т-РНК),
- информационная матричная РНК (и-РНК),
- рибосомная РНК (р-РНК).

### РНК. Строение

• Все рибонуклеиновые кислоты представляют собой полимеры рибонуклеотидов, соединенных как в молекуле ДНК фосфорноэфирными связями.

• В состав нуклеотидов РНК вместо дезоксирибозы входит сахар рибоза.

- Основание тимин замещено на урацил.
- Главное отличие от ДНК состоит в том, что РНК имеет лишь одну цепь. М-РНК обладают сложной вторичной структурой, тРНК имеют и компактную третичную структуру
- Химически РНК менее стабильна, чем ДНК: в водных растворах РНК быстрее подвергается расщеплению.
- РНК менее подходит для длительного хранения информации.
- мРНК обладают сложной вторичной структурой, тРНК имеют и компактную третичную структуру.
- Содержатся в цитоплазме клеток

#### Функции РНК

1. Информационная, или матричная РНК (ее обозначают иРНК или мРНК) считывает и переносит генетическую информацию от ДНК, содержащейся в хромосомах, к рибосомам, где происходит синтез белка со строго определенной последовательностью аминокислот.

2. Транспортная РНК (тРНК) переносит аминокислоты к рибосомам, где они соединяются пептидными связями в определенной последовательности, которую задает мРНК.

3. Рибосомная РНК (рРНК) непосредственно участвует в синтезе белков в рибосомах. Рибосомы — это сложные надмолекулярные структуры, которые состоят из четырех рРНК и нескольких десятков белков.

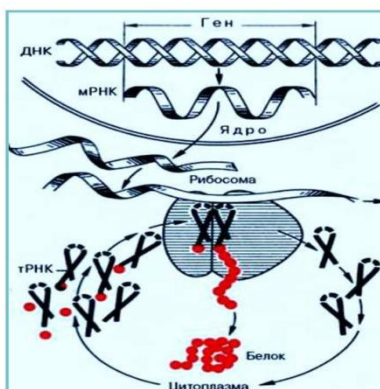
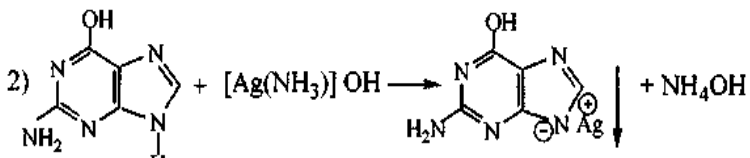
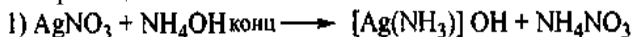


Рисунок 1.5.22. Схема биосинтеза белка

### Качественные реакции нуклеиновых кислот

1. Обнаружение пуриновых оснований в продуктах гидролиза нуклеотидов (серебряная проба)

Схема реакции:

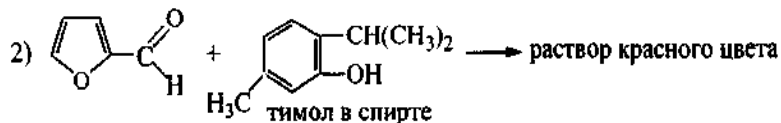
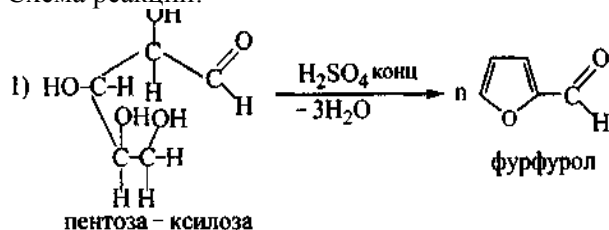


Выпадет светло-коричневый осадок серебряных солей пуриновых оснований.

2. Обнаружение пентоз в нуклеотидах

а) Качественная реакция на пентозу (проба Молиша)

Схема реакции:

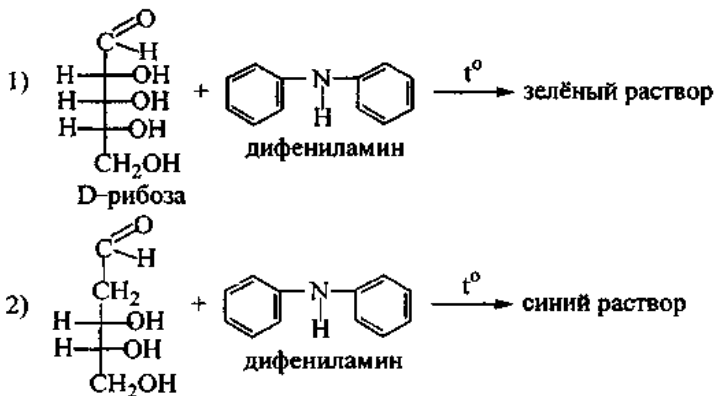


При взаимодействии концентрированной серной кислоты с пентозами происходит их деградация с образованием фурурола, который дает с тимолом продукт конденсации красного цвета.

б) Качественная реакция на рибозу и дезоксирибозу

Схема реакции:

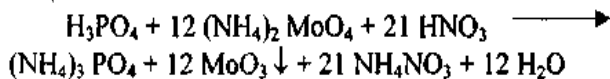




. Дифениламин с дезоксирибозой дает синее окрашивание, а с рибозой – зеленое

3. Обнаружение фосфорной кислоты в продуктах гидролиза нуклеотидов

Схема реакции:



Выпадает кристаллический лимонно-желтый осадок фосформolibденовокислого аммония

## Практическая работа № 4. Нуклеиновые кислоты.

Изучение структуры, физико-химических свойств ДНК и РНК является актуальным для понимания характера мутагенного воздействия ксенобиотиков, стабильности генома при воздействии экологически неблагоприятных факторов (токсических веществ, тяжелых металлов, радиации) внешней среды

**2.1. Цель работы:** изучить строение и классификацию, свойства нуклеиновых кислот

**2.2. Порядок выполнения работы:**

1. изучить теоретическую часть;
2. ответить на контрольные вопросы
2. выполнить практическую часть;

3. оформить отчет.

### 2.3 Практическая часть.

1. Написать уравнения образования нуклеозида, обозначить связь пентозы с азотистым основанием, назвать эту связь. Написать уравнения реакций кислотного гидролиза данных нуклеозидов (Таблица 4.П.1., задание1.)

2. Напишите возможные лактим-лактамные, аминок-иминная, азольные таутомерные превращения. (Таблица 4.П.1., задание2)

3. Запишите уравнение реакции образования нуклеотидов, щелочного и кислотного их гидролиза. (Таблица 4.П.1., задание3)

4. Соедините сахарофосфатной связью в одну цепочку нуклеотиды, достройте ДНК по принципу комплементарности с указанием количества водородных связей между нуклеотидами разных цепей (Таблица 4.П.1., задание4)

5. Дан фрагмент одной цепи ДНК:

а) определите структуру другой цепочки ДНК,

б) процентное содержание каждого вида нуклеотидов в целой молекуле ДНК,

(Таблица 4.П.1., задание5)

г) длину фрагмента, если известно, что длина одного нуклеотида 0,34 нм.,

6. Зная, молекулярную массу ДНК, массу отдельного нуклеотида (дезоксигуанозин- 5'-фосфат) , среднюю массу любого нуклеотида ДНК - 345 , длину одного нуклеотида 0,34 нм. определите:

а) число комплементарных нуклеотидов

б)массовую долю дезоксигуанозиновых и комплементарных нуклеотидов в молекуле ДНК

в) длину этой молекулы ДНК.

(Таблица 4.П.1., задание 6)

Таблица 4.П.1. – Варианты заданий

В-г	Задание 1	Задание 2	Задание 3	Задание 4	Задание 5	Задание 6
1	Тимидин Дезокси-аденозин	Урацил аденин	дезоксиаденозин- 5'-фосфат	гуаниловый, адениловый, гуаниловый, тимидиловый	ГА- АГЦГЦТАГЦАТГЦ ГА	79350 6900
2	Цитидин	Тимин	дезоксигуанозин- 3'-	гуаниловый,	АТТГГЦЦТА-	67620

	Дезокси-гуанозин	Гуанин	фосфат	тимидиловый цитозиловый адениловый	ТАГЦТЦАА	10350
3	Аденозин Дезокси-уридин	Цитозин Аденин	Гуанозин- 2 <sup>1</sup> -фосфат	гуаниловый, тимидиловый гуаниловый, адениловый,	ГТТАААГТТТЦ- ЦААТТ	99360 10350
4	Уридин Дезокси-тимидин	Урацил гуанин	Аденозин- 5 <sup>1</sup> -фосфат	адениловый, гуаниловый, тимидиловый цитозиловый	ГТТЦ- ЦААТТГЦАТГТАГ	44850 5175
5	Гуанозин Дезокси-цитидин	Гимин аденин	Цитидин-3 <sup>2</sup> -фосфат.	гуаниловый, тимидиловый цитозиловый адениловый,	ГЦАТГЦГЦАТГГГ ТТТЦ	23460 3105
6	Уридин Дезокси-гуанозин	Цитозин Гуанин	Тимидин-5 <sup>2</sup> -фосфат.	тимидиловый цитозиловый тимидиловый адениловый,	ГТТЦ- ЦААТТГЦАТГЦГА	55890 8265
7	Гуанозин дезокси-тимидин	Урацил гуанин	дезоксигуанозин- 5 <sup>1</sup> -фосфат	адениловый, тимидиловый гуаниловый, адениловый	ГЦАТГГЦАТГЦГГ ТТТЦ	87630 8280
8	Цитидин Дезокси-гуанозин	Цитозин Аденин	дезоксицитидин-3 <sup>2</sup> -фосфат.	тимидиловый гуаниловый, адениловый цитозиловый	ГЦАТГЦЦАГЦАТ ГЦТА	22080 3450
9	Аденозин Дезокси-уридин	Урацил гуанин	Аденозин- 2 <sup>1</sup> -фосфат	гуаниловый, тимидиловый адениловый, гуаниловый	АТТГГЦАТГЦА- ГЦТЦАА	44160 6900
10	Уридин Дезокси-аденозин	Гимин аденин	Цитидин-5 <sup>2</sup> -фосфат.	тимидиловый цитозиловый гуаниловый, адениловый,	ГТТАА- АГГТТГЦАТГЦТ	66930 10350
11	Тимидин Дезокси-гуанозин	Урацил аденин	Гуанозин- 5 <sup>1</sup> -фосфат	адениловый, гуаниловый, тимидиловый, адениловый	АГЦТАГЦАТГЦТА АГЦТ	77970 11040
12	Гуанозин Дезокси-уридин	Гимин Гуанин	Дезокситимидин-5 <sup>2</sup> -фосфат.	цитозиловый, тимидиловый гуаниловый, адениловый	АТГЦТА- АГЦТАГЦТАГЦ	869400 110400
13	Цитидин	Урацил	Аденозин- 2 <sup>1</sup> -	тимидиловый	АТТГГЦЦТА-	23460,

	Дезокси-гуанозин	гуанин	фосфат	цитозилловый тимидиловый адениловый,	ТАГЦТЦАА	3450
14	Цитидин Дезокси-гуанозин	Тимин Гуанин	дезоксигуанозин- 3'-фосфат	гуаниловый, тимидиловый цитозилловый адениловый	ГТТАААГТТТЦ- ЦААТТ	55890 8265
15	Аденозин Дезокси-уридин	Урацил гуанин	Аденозин- 5'-фосфат	цитозилловый, тимидиловый гуаниловый, адениловый	ГЦАТГЦАТГЦГГ ТТТЦ	44160 6900
16	Тимидин Дезокси-аденозин	Тимин аденин	Цитидин-5'-фосфат.	гуаниловый, тимидиловый цитозилловый адениловый	ГЦАТГЦЦТАГЦАТ ГЦТА	69000 15525
	Аденозин Дезокси-уридин	Урацил гуанин	Цитидин-5'-фосфат.	цитозилловый тимидиловый адениловый, гуаниловый	АТТГГЦАТГЦА- ГЦТЦАА	77970 11040
	Уридин Дезокси-тимидин	Тимин Гуанин	Гуанозин- 5'-фосфат	тимидиловый гуаниловый, тимидиловый цитозилловый	ТТТЦ- ЦААТГЦАТГТАГ	23460, 3450

## 2.4. Контрольные вопросы

1. Состав и строение нуклеиновых кислот
2. Структура ДНК и РНК
3. Функции нуклеиновых кислот
4. Реакции с участием ДНК
5. Спонтанные и индуцированные мутации
6. Качественные реакции на структурные компоненты нуклеиновых кислот

## 1.6. Витамины

*Определение, общая классификация витаминов. Определения понятий «авитаминоз», «гиповитаминоз», «гипервитаминоз»,*

*«антивитамины», «коферменты». Характеристика жирорастворимых витаминов. Характеристика водорастворимых витаминов*

Витамины – это необходимые для нормальной жизнедеятельности низкомолекулярные органические соединения, синтез которых у организмов данного вида отсутствует или ограничен. В организме человека некоторые витамины не синтезируются вообще поэтому они должны обязательно поступать в составе пищи. Другие витамины синтезируются кишечной микрофлорой и всасываются в кровь, поэтому даже при отсутствии таких витаминов в пище организм может не испытывать в них потребности. В пищевых продуктах могут содержаться не только сами витамины, но и вещества, являющиеся их предшественниками, – провитамины, которые только после ряда биохимических реакций в организме превращаются в витамины. Даже при сбалансированном содержании витаминов в пище их поступление в организм может быть недостаточным в результате неправильной кулинарной обработки продуктов питания: нагревания, консервирования, высушивания, копчения, замораживания, а также вследствие особенностей национального питания.

Важно отметить, что животные и растения нуждаются почти во всех известных науке витаминах и, в большинстве случаев, способны их синтезировать. Однако человек и ряд животных, по видимому, утратили эту способность и теперь могут пополнять дефицит витаминов только за счет компонентов пищи

Витамины и их производные – активные участники биохимических и физиологических процессов. От уровня обеспеченности пищи витаминами зависит уровень умственной и физической работоспособности, выносливость и устойчивость организмов к влиянию неблагоприятных факторов внешней среды, включая инфекционные заболевания и действие токсинов.

Источником витаминов у человека служит пища и кишечные бактерии.

Можно отметить следующие особенности действия витаминов *in vivo*:

- практически не синтезируются в организме;
- не обладают пластическими функциями;

- не используются организмом в качестве источника энергии;
- проявляют высокое биологическое действие в малых

Современная научная информация свидетельствует об исключительно многообразном участии витаминов в процессах жизнедеятельности организмов человека и животных. В отличие от других пищевых веществ витамины участвуют в образовании коферментов или служат регуляторами биохимических реакций. Одни из них выполняют функции обязательных компонентов ферментных систем (например, витамины группы В являются предшественниками важнейших коферментов), другие являются исходным материалом для синтеза гормонов, регулирующих многочисленные этапы обмена веществ в организме. Витамины в значительной степени обеспечивают нормальное функционирование нервной системы, мышц и многих других органов и физиологических систем. Нарушение процессов обмена и возникновение многих заболеваний зачастую связано с отклонением от нормального содержания в организме одного или группы витаминов. Следует отметить, что витамины выполняют свои функции, главным образом, внутри клеток, поэтому их концентрация в плазме крови не всегда отражает внутриклеточные концентрации. Хотя концентрация витаминов в тканях и суточная потребность в них невелики, но уже при недостаточном поступлении витаминов в организм в течение некоторого времени наступают характерные и опасные патологические изменения.

В зависимости от степени обеспеченности организма каким-либо витамином, различают несколько форм патологических состояний: авитаминоз, гиповитаминоз и гипервитаминоз.

Авитаминоз – комплекс симптомов, развивающихся в организме в результате достаточно длительного, полного или почти полного отсутствия одного из витаминов. Комплексная недостаточность сразу нескольких витаминов называется полиавитаминозом. В настоящее время полиавитаминозы практически не встречаются среди населения даже экономически неразвитых стран.

Гиповитаминоз – состояние, характеризующее частичную, но уже проявившуюся специфическим образом недостаточность одного витамина или нескольких витаминов (полигиповитаминозы).. Довольно распространено деление гиповитаминозов на две группы:

пищевой гиповитаминоз возникающий вследствие длительного, недостаточного обеспечения организма витамином (экзогенный), и эндогенный гиповитаминоз, когда симптомы витаминной недостаточности возникают на фоне нормального поступления витамина, но его использование организмом ограничено вследствие каких-либо внутриорганизменных причин. Такими причинами могут быть: недостаточное всасывание, нарушение метаболизма, повышение потребности, химическое взаимодействие с другими компонентами пищи, антагонистические взаимоотношения между отдельными витаминами.

Классические авитаминозы встречаются весьма редко, в основном в условиях длительного голода, когда В. н. сопутствует алиментарной дистрофии, при вынужденном резком обеднении рациона питания (например, при невозможности доставки продуктов участникам отдаленных экспедиций, войскам в окружении и т.д.), поступлении в организм в больших количествах антивитаминов, а также при некоторых наследственных ферментопатиях и тяжелых заболеваниях пищеварительной системы.

Более распространены гиповитаминозы, причинами которых, кроме перечисленных, могут быть длительное парентеральное (минуя ЖКТ) питание, нерациональная химиотерапия, хронические интоксикации, в т.ч. при инфекционных болезнях, злокачественных новообразованиях.

Субнормальная (ниже среднего уровня) обеспеченность витаминами наиболее распространена, т.к. возникает не только при особых обстоятельствах, нарушающих питание, и болезнях, являющихся основными причинами гиповитаминозов, но и в обычных условиях жизни у практически здоровых людей, уделяющих недостаточное внимание разнообразию пищевого рациона. Развитию этой формы В. н. способствуют широкое использование в питании рафинированных продуктов, лишенных витаминов в процессе их производства (хлеба тонкого помола, сахара и др.); потеря витаминов при длительном хранении и неправильной кулинарной обработке продуктов; тенденция к учащению в домашнем питании замены свежих продуктов консервами. Не имея явных клинических проявлений, субнормальная обеспеченность витаминами уменьшает в то же время адаптационные возможности организма, что выражается в

снижении устойчивости к действию инфекционных и токсических факторов, физической и умственной работоспособности, замедлении выздоровления при острых заболеваниях, повышении вероятности обострений хронических болезней.

Происхождение и развитие В. н. у детей и у пожилых лиц имеет некоторые особенности. У новорожденных и детей раннего возраста В. н. встречается чаще. Она может быть следствием недостаточного поступления витаминов к плоду в период внутриутробного развития; недостаточного содержания некоторых витаминов в молоке матери при ее нерациональном питании и особенно в неадаптированных для детского питания смесях из коровьего молока при использовании их для искусственного вскармливания; нерационального питания детей раннего возраста; наследственных и приобретенных болезней, при которых нарушаются поступление в организм ребенка витаминов, их депонирование или метаболизм. Нередкой причиной В. н. у детей бывает дисбактериоз с уменьшением бактериальной флоры в кишечнике, являющейся источником некоторых витаминов (особенно часто это наблюдается при интенсивной антибактериальной терапии) Среди других причин В. н. наибольшее значение имеют нарушение всасывания ряда витаминов при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, недостаточном поступлении желчи в кишечник (при механических желтухах, холестатическом гепатите); недостаточное образование активных метаболитов витамина D при тяжелом поражении печени и почек или ускоренный их метаболизм при длительной терапии фенобарбиталом; повышенная потребность в витаминах при наиболее распространенных патологических состояниях новорожденных (гипоксия, инфекции), детей раннего возраста (инфекции, диатезы, аллергические заболевания, железодефицитные анемии). Особенно велика склонность к развитию гиповитаминозов в первые месяцы жизни у недоношенных детей вследствие меньшего депо и соответственно низкого содержания в организме витаминов А, D, E, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, с одной стороны, и большей потребности в них — с другой, что определяется более высокой заболеваемостью недоношенных детей и более интенсивным их лечением. Установлена связь между осложнениями течения беременности, гиповитаминозами у матери в этот пери-



од и частотой, длительностью и тяжестью ряда гиповитаминозов у новорожденных.

В пожилом и старческом возрасте развитию В. н. способствует снижение всасывания и утилизации пищевых веществ, в т.ч. витаминов, обусловленное присущими этому возрасту изменениями функциональной активности системы пищеварения (снижение секреции и кислотности желудочного сока, ферментообразования, функций поджелудочной железы, печени). Изменения белкового обмена, выявляемые у лиц пожилого и старческого возраста, ухудшают транспорт и фиксирование в организме витаминов С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, РР, а ограничение потребления жиров неблагоприятно сказывается на поступлении жирорастворимых витаминов, в частности ретинола. Для развития В. н. у пожилых лиц имеет значение и повышенное расходование ряда витаминов, связанное с преобладанием в пищевом рационе этих людей углеводного компонента (способствует повышенному расходованию витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, РР), обострениями хронических болезней, нередкими гипоксическими состояниями различного генеза.

При пищевом гиповитаминозе важное значение имеет суточная норма поступления витамина с пищей. Нужно отметить, что суточная потребность организма в том или ином витамине – довольно расплывчатое понятие, ибо трудно подобрать «золотую середину» между малой дозой витамина и токсичной, возникающей при избыточном поступлении витамина в организм.

Гипервитаминоз – нарушения обмена и функций организма, возникающее вследствие длительного избыточного введения в организм любого из витаминов или нескольких витаминов (полигипервитаминозы). Гипервитаминозы возникают сравнительно редко и отчасти носят характер неспецифического отравления.

Для обозначения каждого витамина существует буквенное латинское обозначение (например, витамины группы В), химическое (например, никотиновая кислота) и физиологическое названия (например, витамин роста). С 1956 г. принята Международная химическая номенклатура, согласно которой витамины подразделяются по растворимости в воде и жире на водорастворимые и жирорастворимые. Кроме того, выделяют группу витаминоподобных соединений, сходных с витаминами в том отношении, что они, так-

же являются незаменимыми факторами питания и при определенных условиях в организме может возникать их недостаточность, но по механизму участия в обмене веществ, в строгом смысле, их нельзя отнести к витаминам. В отличие от витаминов, витаминоподобные соединения требуются организму в больших количествах.

Отдельные витамины могут быть представлены группой близких по химической структуре соединений, которые в организме способны превращаться друг в друга – это витаминеры. Набор витаминов, как незаменимых пищевых факторов, различен для разных видов животных. Так, аскорбиновая кислота (витамин С) служит витамином для человека, обезьян, морской свинки. В то же самое время для собаки крысы и других животных аскорбиновая кислота не является витамином, поскольку она синтезируется в их организмах в достаточных количествах из глюкозы. Следует особо отметить, что, как показали многочисленные клинические исследования, витамины – не только незаменимые пищевые факторы, но и соединения, которые в оптимальных дозах (ниже токсической, но выше суточной потребности) обладают лекарственным действием. Поэтому мы сочли нужным при обсуждении особенностей функционирования в организмах отметить основные аспекты лекарственного действия витаминов.

Вещества, структурно подобные витаминам, которые при взаимодействии с апоферментом образуют неактивные формы ферментов, называются *антивитаминами* и находят применение в медицинской практике для лечения ряда заболеваний (например, сульфаниламидные препараты).

Лечение витаминной недостаточности включает использование специфических и неспецифических методов. Специфическая заместительная терапия проводится препаратами витаминов в дозах, в десятки раз превышающих суточную физиологическую потребность в них. После восполнения витаминных запасов организма и устранения наиболее тяжелых симптомов В. н. дозу снижают до уровня, который в 3—5 раз превышает физиологическую потребность, и лечение продолжают до исчезновения всех клинических симптомов В. н., а также нормализации показателей витаминной обеспеченности организма. Важным условием эффективности спе-

цифического лечения является рациональная диетотерапия, обеспечивающая поступление в организм больных с В. н. оптимального количества энергии, адекватных и сбалансированных между собой количеств всех пищевых веществ, в первую очередь белка с высокой биологической ценностью, а также всех незаменимых факторов питания, включая весь перечень витаминов.

Неспецифическая терапия включает общеоздоровительные мероприятия (пребывание на воздухе под солнцем, лечебную физкультуру, санацию очагов инфекции и др.), лечение основного заболевания с коррекцией функциональных нарушений, приведших к В. н. (устранение дисбактериоза, восстановление желчевыделения и др.), а также симптоматическое лечение расстройств, обусловленных гиповитаминозом (нарушений функций центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и т.д.).

Профилактика витаминной недостаточности состоит в обеспечении полного соответствия между потребностями человека в витаминах и их поступлением с пищей. При этом следует иметь в виду, что весь необходимый для человека набор витаминов может поступать в организм только при условии использования в питании всех групп продуктов, тогда как одностороннее питание даже продуктами с высокой пищевой ценностью не может обеспечить организм всеми витаминами. В частности, ошибочной является распространенная точка зрения, что основным источником витаминов служат только свежие овощи и фрукты. Эта группа продуктов, которая действительно является практически единственным источником витаминов С и Р и одним из источников фолиевой кислоты и  $\beta$ -каротина, не полностью обеспечивает потребности организма в тиаминах, рибофлавине, ниацине и практически не содержит витаминов В<sub>12</sub>, D и E. В то же время мясо и мясные продукты являются основным источником витамина В<sub>12</sub> и богаты витаминами В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>. Молоко и молочные продукты поставляют в организм витамины А, В<sub>2</sub>, злаковые — витамины В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>2</sub>, РР, растительные жиры — витамин E, животные жиры — витамины А и D. В связи с этим необходимо разнообразить пищевые рационы и включать в их состав все группы продуктов. Наряду с полноценным витаминным составом рационы должны быть оптимальны по своей энергетиче-

ской ценности, содержать адекватные количества других пищевых веществ, прежде всего незаменимых. При этом особенно важно достаточное поступление с пищей полноценного белка, дефицит которого может вести к нарушению процессов ассимиляции витаминов в желудочно-кишечном тракте, их транспорта в крови, внутриклеточного метаболизма и др. Обязательным требованием является сбалансированность между всеми заменимыми и незаменимыми факторами питания. Нарушение этого принципа может вызвать возникновение относительной недостаточности витаминов (например, дефицит витамина Е— важнейшего природного антиоксиданта при значительном увеличении содержания в рационе полиненасыщенных жирных кислот— субстратов перекисного окисления липидов).

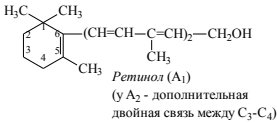
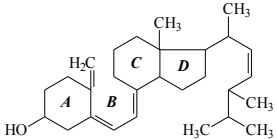
Другим важнейшим условием адекватного снабжения человека витаминами является соблюдение правил хранения и кулинарной обработки продуктов: строгий режим тепловой обработки; применение для резания плодов и овощей ножей из нержавеющей стали, а для приготовления блюд— неоцинкованной посуды; проведение тепловой обработки плодов и овощей немедленно после их чистки и резки; исключение хранения очищенных овощей и фруктов на воздухе или в воде; закладывание овощей и плодов в кипящую воду (бланширование) с целью угнетения активности аскорбатоксидазы и других ферментов, разрушающих витамины. Несоблюдение этих правил, и особенно режимов тепловой обработки продуктов, ведет к разрушению витаминов, прежде всего витамина С и фолатина, отличающихся высокой термолабильностью, и резкому снижению их содержания в продуктах и готовых блюдах.

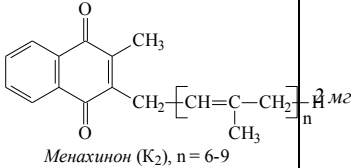
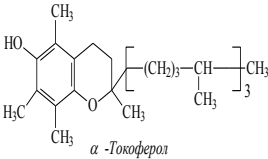
Особенности трудовой деятельности, быта и питания современного человека часто не позволяют полностью удовлетворить его потребности во всех основных витаминах только за счет пищевого рациона. В связи с этим необходимо использовать в питании продукты, специально обогащенные витаминами (муку, обогащенную витаминами В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, РР; маргарины, обогащенные витаминами А и Е; молочные продукты с витамином С и др.); проводить С-витаминизацию организованных групп населения (детей в дошкольных и школьных учреждениях, больных, находящихся на лечении в больницах, санаториях и санаториях-профилакториях,

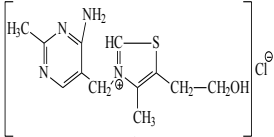
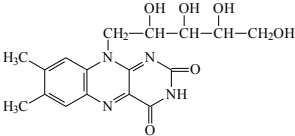
женщин в родильных домах и др.); принимать поливитаминные препараты профилактического назначения.

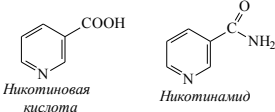
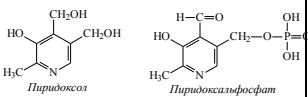
Профилактика витаминной недостаточности у новорожденных и детей раннего возраста сводится к рациональному питанию беременной и кормящей женщины— во второй половине беременности и при кормлении грудью показан прием поливитаминного препарата.

Таблица 2.6.1. Витамины

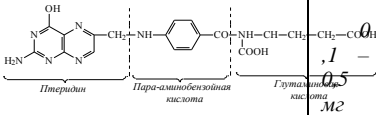
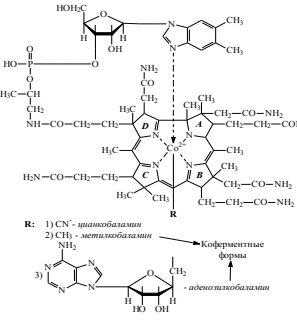
Название витамина: буквенное обозначение, химическое и физиологическое названия	Химическая формула	Суточная потребность	Источники поступления	Проявления недостаточности витамина
1	2	3	4	5
<i>жирорастворимые витамины</i>				
<p><i>Витамин А</i> Ретинол Антиксерофтальмический</p>	 <p>Ретинол (A<sub>1</sub>) (у A<sub>2</sub> - дополнительная двойная связь между C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)</p>	1,5 – 2,5 мг	<p>Рыбий жир, печень рыб, птиц и животных, желток куриного яйца, сливочное масло, зелень, красномякотные овощи</p>	<p>Куриная слепота, поражения кожи, проявляющиеся сухостью, кератозом, фурункулезом; ринит, ларинготрахеит, бронхит, пневмония, нарушения сумеречного зрения, конъюнктивит и ксерофтальмия, слепота. Расстройства ЖКТ, уретрит, цистит, снижается устойчивость организма к инфекциям,</p>
<p><i>Витамин D</i> Кальциферолы Антирахитический</p>	 <p>Эргокальциферол (D<sub>2</sub>)</p>	0,04 мг	<p>Образуются в коже под действием УФ-света; рыбий жир, сливочное масло, молоко, печень, желток яйца</p>	<p>Рахит, остеопороз Недостаточность витамина D распространена среди детей раннего возраста. У взрослых дефицит витамина D возникает лишь в особых условиях: у беременных женщин, длительно лишенных солнечного света и потребляющих высокоуглеводистые пищевые рационы, разбалансированные по соотношению в них кальция</p>

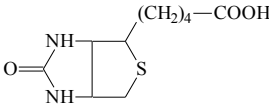
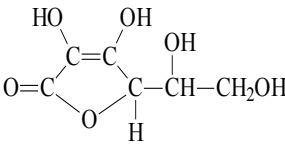
				и фосфора; у лиц пожилого возраста, исключая из употребления продукты животного происхождения; у проживающих на Крайнем Севере (при неправильном составлении пищевых рационов).
Витамин К Нафтохиноны Антигеморрагический	 <p>Менахинон (K<sub>2</sub>), n = 6-9</p>		Синтезируются кишечными бактериями; капуста, шпинат, фрукты, печень	Кровотечения. Наряду с этим отмечаются изменения функциональной активности скелетных и гладких мышц, снижается активность ряда ферментов. Среди иных причин гиповитаминоза К основное значение имеют нарушения всасывания витамина в желудочно-кишечном тракте, возникающие при заболеваниях кишечника (хронические энтериты, колиты) и поражениях гепатобилиарной системы, нарушающих желчеобразование (гепатиты, циррозы печени) или выведение желчи в просвет кишечника (желчно-каменная болезнь, опухоли, дискинезия желчных путей).
-Витамин Е Токоферолы Антистерильный	 <p>α-Токоферол</p>	2 – 6 мг	Растительные масла, зародыши пшеницы, салат, капуста, зерно	Мышечная дистрофия, паралич Недостаточность витамина Е (токоферолов) у человека встречается лишь в форме гиповитаминоза, который сопровождается усилением перекисного окисления липидов и гемолизом эритроцитов. Экспериментальный авитаминоз Е у животных проявляется дистрофией (вплоть до некрозов) скелетных и гладких мышц, миокарда, печени, патологией почек по типу нефроза, нарушениями детородной функции
водорастворимые витамины				

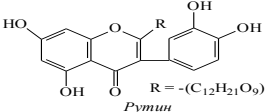
<p><i>Витамин В<sub>1</sub></i> <i>Тиамин</i> <i>Антиневритный</i></p>	 <p><i>Хлорид тиамина</i></p>	<p>1,5 – 2,0 мг</p>	<p><i>Хлеб, горох, фасоль, мясные продукты</i></p>	<p><i>Бери-бери (тяжелым поражением нервной системы (периферические полиневриты) и сердечно-сосудистыми расстройствами. При гиповитаминозе В<sub>1</sub> отмечаются головная боль, боли в области сердца и в животе, раздражительность, тахикардия, понижение аппетита, тошнота, запоры. Гиповитаминоз В<sub>1</sub> развивается при хронических заболеваниях кишечника (хронических энтеритах, синдроме мальабсорбции и др.), у хронических алкоголиков, при потреблении пищи, содержащей значительные количества тиаминазы (фермента, разрушающего тиамин) и других антитиаминных факторов, которыми богата сырая рыба, в особенности карп, сельдь. Причинами субнормальной обеспеченности тиаминном и гиповитаминоза В<sub>1</sub> могут быть также одностороннее питание продуктами переработки зерна тонкого помола и избыток в рационе углеводов, метаболизм которых тесно связан с участием коферментных производных тиамина.</i></p>
<p><i>Витамин В<sub>2</sub></i> <i>Рибофлавин</i> <i>Витамин роста</i></p>	 <p><i>Оксисленная форма рибофлавина</i></p>	<p>2,0 – 2,5 мг</p>	<p><i>Печень, желток яйца, творог, кишечные бактерии</i></p>	<p><i>Себорейный дерматит, поражение слизистой оболочки губ (хейлитом), ангулярным стоматитом, глосситом, себорейным шелушением кожи вокруг рта, на крыльях носа, ушах, в носогубных складках. Основными причинами гипо- и авитаминоза В<sub>2</sub> являются употребление молочных продуктов — важнейших пищевых источников рибофлавина; хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся нарушениями процессов кишечной абсорбции; прием лекарственных препара-</i></p>

				ратов, относящихся к анти-витаминам рибофлавина (акрихин и его производные).
Витамин В <sub>3</sub> Пантотено- вая кислота	$\text{HO}-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{H}_3\text{C}}{\text{C}}}-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ <p style="text-align: center;">β - Аланин</p>	5 – 10 мг	Синте- зируется кишечной флорой; говядина, свинина, рыба, моло- ко, сыр, картофель, помидоры	Дерматиты, потеря аппе- тита, головокружение, шум в ушах, а по последним данным, к частой заболеваемости ОРВИ. Он необходим для улучшения циркуляции крови, снимает нервозность и понижает уро- вень холестерина.
Витамин В <sub>5</sub> (PP) Ниацин Антипеллаг- рический	 <p>Ниациновая кислота</p> <p>Никотинамид</p>	15 – 25 мг	Синте- зируется из триптофа- на, мясные и раститель- ные продук- ты	Пеллагра, характеризую- щейся поражением кожи, же- лудочно-кишечного тракта и нервной системы. Более легкие формы недостаточности ниацина проявляются раздра- жительностью, изменениями кожной чувствительности, нарушениями со стороны же- лудочно-кишечного тракта (глоссит, склонность к сниже- нию секреции желудочного сока и поносам).
Витамин В <sub>6</sub> Пиридоксин Антидерма- титный	 <p>Пиридоксаль</p> <p>Пиридоксальфосфат</p>	2 – 3 мг	Кишеч- ные бакте- рии; зерно- вые, бобовые и мясные продукты	Проявляется раздражи- тельностью, сонливостью, полиневритом, поражениями кожи и слизистых оболочек (себорейный дерматит, ангу- лярный стоматит, хейлит, конъюнктивит, глоссит). В ряде случаев, в к развитию микроцитарной гипохромной анемии. Среди причин гипови- таминоза В <sub>6</sub> могут быть хро- нические заболевания желудоч- но-кишечного тракта, наслед- ственные дефекты В <sub>6</sub> - зависимых ферментов, а так- же длительный прием циклосе- рина и противотуберкулезных, которые, взаимодействуя с витамином В <sub>6</sub> , превращают его в биологически неактивное соединение.



<p>Витамин B<sub>9</sub> (B<sub>c</sub>) Фолицин Фактор роста</p>		<p>0,1 – 0,5 мг</p>	<p>Салат, капуста, томаты, шпинат, печень, мясо</p>	<p>Макроцетарная анемия, поражением органов пищеварения (стоматитом, гастритом, энтеритом).. Особенно часто он выявляется у недоношенных детей, беременных женщин, лиц старческого возраста, а также у хронических алкоголиков и у лиц, длительно принимающих фенобарбитал, являющийся антагонистом фолиевой кислоты. Другими причинами могут быть нерациональная химиотерапия сульфониламидными препаратами, блокирующими синтез витамина кишечной микрофлорой, хронические энтериты, сопровождающиеся нарушением всасывания фолиацина.</p>
<p>Витамин B<sub>12</sub> Кобаламин Антианемический</p>		<p>0 - 0,005 0,08 0 мг</p>	<p>Синтезируются кишечными бактериями; продукты животного происхождения</p>	<p>Злокачественная анемия, поражением нервной системы, органов пищеварения. Отмечаются раздражительность, утомляемость, фуникулярный миелоз (дегенерация и склероз задних и боковых столбов спинного мозга), проявляющийся в легких случаях парестезиями, в тяжелых — параличами и нарушением функций тазовых органов. Наблюдаются потеря аппетита, глоссит, ахилия, нарушения моторики кишечника. Алиментарная недостаточность витамина B<sub>12</sub> возникает при длительном отсутствии в рационе продуктов животного происхождения, являющихся единственным источником данного витамина. К числу эндогенных факторов, определяющих развитие недостаточности кобаламина, относятся состояния, связанные с нарушением синтеза внутреннего фактора Касла (атрофические изменения слизистой оболочки же-</p>

				<p>лудка, тотальные и субтотальные резекции желудка, врожденные дефекты ферментных систем, участвующих в синтезе фактора Касла, и др.), а также с наследственными дефектами синтеза специфических белков, участвующих в транспорте витамина <math>V_{12}</math> (транскобаламинов). Энтерогенные формы авитаминоза <math>V_{12}</math> возникают вследствие нарушения всасывания комплекса витамина <math>V_{12}</math> — внутренний фактор Касла в тонкой кишке (поражение подвздошной кишки, ее резекция, хронические энтериты, спру) или его потребления гельминтами.</p>
<p>Витамин Н Биотин Антисеборейный</p>		<p>0,15 – 0,3 мг</p>	<p>Синтезируется кишечными бактериями; продукты растительного и животного происхождения</p>	<p>Замедление роста, выпадение волос и т.д.</p>
<p>Витамин С Аскорбиновая кислота Антикорбутовый</p>		<p>80 – 110 мг</p>	<p>Фрукты (цитрусовые), ягоды (шиповник, смородина), овощи, молоко</p>	<p>Цинга, в зависимости от ее степени, выражается отдельными симптомами (например, кровоточивостью десен) или развернутой картиной авитаминоза С. Основной причиной гиповитаминоза С является низкое содержание витамина в пищевом рационе вследствие исключения или недостаточного содержания в нем свежих овощей и фруктов (основного источника витамина С), их неправильного длительного хранения, нерациональной кулинарной обработки (длительное термическое воздействие с несоблюдением оптимальных сроков варки различных овощей, варка ово-</p>

				цей в открытой посуде или в присутствии солей железа и меди, ускоряющих окисление аскорбиновой кислоты). Чаще гиповитаминоз С развивается в зимне-весенний период.
Витамин Р Флавоноиды Капилляро- укрепляющий	 <p style="text-align: center;">R = -(C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>O<sub>9</sub>) Рутин</p>	25 мг	Фрукты, овощи, ли- стья чая и плоды ши- повника	Ложкость сосудов

## Практическая работа № 5. Витамины

Изучение структуры, физико-химических свойств, физиологического действия витаминов является актуальным для понимания биохимических процессов организма.

2.1. **Цель работы:** изучить строение и классификацию, свойства витаминов

2.2. **Порядок выполнения работы:**

1. изучить теоретическую часть;
2. ответить на контрольные вопросы
2. выполнить практическую часть;
3. оформить отчет.

2.3 **Практическая часть.**

1. Проанализировать задание, полученное у преподавателя согласно варианту, результаты представьте в виде таблицы 5.П.1.

Таблица 5.П.1. Результаты анализа

Назва- ние вита- мина	Вид пато- логии	фор- мула	Причина патоло- гии		Физиологи- ческое проявление патологии	Рекомен- дации По про- филакти- ке
			экзо- генные	эндо- генные		

2. Ставить тест по обеспеченности организма витаминами по следующим правилам:

- а) 10 вопросов  
 б) ответ «нет» - означает нормальное обеспечение витамином  
 в) ответ «да» - означает недостаточное обеспечение витамином  
 г) 3 вопроса по эндогенным причинам, 3 вопроса по экзогенным причинам, 4 вопроса - на усмотрение студента.  
 Варианта заданий в таблице 5.П.2.

Таблица 5.П.2. – Варианты заданий

вариант	вита-мин	вариант	вита-мин	вариант	вита-мин	вариант	вита-мин
1	А	6	С	11	В6	16	F
2	D	7	P	12	B12	17	B5
3	E	8	B1	13	PP	18	E
4	K	9	B2	14	Bc	19	A
5	Q	10	B3	15	H	20	P

## 1.7. Ферменты

*Ферменты. Классификация ферментов. Свойства ферментов. Биохимическая основа токсического действия ядов на ферменты. Механизмы изменения каталитической активности энзимов. Обратимое и необратимое ингибирование ферментов.*

**Ферменты**, или энзимы (от лат. fermentum, греч. ζύμη, ἔνζυμον — закваска) — белки или их комплексы, катализирующие химические реакции в живых системах.

Самые низкомолекулярные из них имеют молекулярную массу 10-15 кДа. Белки среднего размера - алкогольдегидрогеназа, имеют мол.массу 100-200 кДа. Молекулярная масса высокомолекулярных ферментов - глутаминсинтетазы, - 500 кДа.

### **Классификация ферментов:**

- 1. Оксидоредуктазы, катализирующие окисление или

восстановление. Пример: каталаза, алкогольдегидрогеназа.

- 2. Трансферазы, катализирующие перенос химических групп с одной молекулы субстрата на другую. Пример: киназы, переносящие фосфатную группу.

- 3. Гидролазы, катализирующие гидролиз химических связей. Пример: эстеразы, пепсин, трипсин, амилаза, липопротеинлипаза.

- 4. Лиазы, катализирующие разрыв химических связей без гидролиза с образованием двойной связи в одном из продуктов. Пример: лактат алдолаза, ванилин синтаза

- 5. Изомеразы, катализирующие структурные или геометрические изменения в молекуле субстрата. Пример: хорисмат мутаза, лизолецитин ацилмутаза

- 6. Лигазы, катализирующие образование химических связей между субстратами за счёт гидролиза АТФ. Пример: ДНК-полимераза.

#### *Свойства ферментов*

- 1. Ферменты обладают высокой эффективностью (ускоряют реакции в среднем в  $10^6$ - $10^{12}$  раз)

- 2. Ферменты характеризуются высокой специфичностью по отношению к субстрату и типу катализируемой реакции

- 3. Ферменты осуществляют катализ в узком диапазоне физиологических значений температур и pH

- 4. Ферменты в основном являются белками

- 5. Активность большинства ферментов регулируется

#### ***Химическая природа ферментов.***

Ферменты делятся на простые и сложные.

*Простые ферменты* состоят только из аминокислот (протеазы, липазы, рибонуклеазы).

*Сложные ферменты* имеют в своем составе белковую часть, состоящую из аминокислот – апофермент, и небелковую часть –кофактор (ионы металла  $Mg^{+2}$ ,  $Mn^{+2}$ ,  $Zn^{+2}$ ,  $Cu^{+2}$ ,  $Fe^{+2}$ ,  $Co^{+2}$ ,  $Mo^{+2}$ ) -металлоэнзимы или кофермент (низкомолекулярных органических соединениях небелковой природы - витамины или их производные: B1, B2, B3, B5, B6, B7, B9, B12, C и др., геммы, S-аденозилметионин,убихинон,глутатион)

В составе фермента выделяют области, выполняющие различную функцию: **активный и аллостерический** центры фермента.

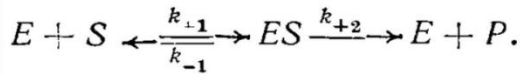


Рисунок 1.7.1. Активный и аллостерический центры фермента

Активный центр фермента – часть молекулы белка, включающая аминокислотные остатки, расположенные в пространстве определенным образом и обеспечивающие связывание субстрата (“якорный” участок) и катализ (каталитический участок, в состав которого входят химические группы, принимающие непосредственное участие в преобразовании субстрата (-OH, -SH, =N, -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, COOH). Активных центров может быть 2, 4, 6, 8, в каждый входит 7-15 аминокислот.

- Аллостерический (дополнительный, регуляторный) центр, с которым взаимодействуют аллостерические регуляторы (эффекторы, модуляторы).
- Активный и аллостерический центры локализуются на разных субъединицах фермента.
- При взаимодействии аллостерического центра с эффекторами происходят конформационные изменения активного центра фермента, что приводит к увеличению или снижению его активности.
- Ферменты, имеющие аллостерический центр, называются регуляторными.

### Наиболее простая ферментативная реакция



- E – фермент
- S – субстрат
- P – продукт
- ES – фермент-субстратный комплекс
- $K_{+1}$  – константа образования комплекса
- $K_{-1}$  – константа распада комплекса обратно на фермент и субстрат
- $K_{+2}$  – константа распада комплекса на продукт и фермент

*Биохимическая основа токсического действия ядов заключается в следующем:*

- 1) токсические вещества изменяют активность ферментов путем прямого взаимодействия с ними;
- 2) токсические вещества воздействуют на активность ферментов, косвенно
  - вмешиваясь в процессы их синтеза или распада,
  - взаимодействуя с природными ингибиторами, активаторами или субстратами ферментов, нарушая процессы гормональной регуляции ферментативной активности, изменяя проницаемость биологических мембран,
  - повреждая внутриклеточные структуры.

Механизмы изменения каталитической активности энзимов в условиях действия токсикантов заключаются в:

- **Усилении каталитической активности**
  - усиление синтеза энзимов
  - блокада разрушения энзимов
  - активация энзимов
- **Угнетении каталитической активности (ингибирование)**
  - угнетение синтеза энзимов
  - ускорение разрушения энзимов
  - угнетение специфической активности
- **Изменении конформации энзимов**

- ***Не влияющие на активность энзимов метаболизма***

Усиление синтеза энзимов может быть вызвано поступлением в организм токсикантов-индукторов (повышающие активность энзимов). Несколько сот химических веществ совершенно разного строения являются индукторами ферментативных систем. К числу сильных индукторов микросомальных ферментов принадлежат многие лекарства и промышленные токсиканты. Все индукторы - жирорастворимые органические вещества. Их действие, как правило, неспецифично, то есть индуктор вызывает повышение активности более чем одного энзима. Индукция возможна, как правило, при повторном введении соединения. К числу индукторов относятся барбитураты, циклические углеводороды, полигалогенированные полициклические углеводороды диоксины, дибензофураны и многие другие.

Существенное влияние на активность ферментов оказывают вещества, блокирующие процессы их разрушения (фосфорорганические соединения, тиоловые яды и др.).

Особую роль в токсикологии играют механизмы активации ферментов.

Активация лизосомальных ферментов вызывает:

- повышение проницаемости сосудов,
- истончения эндотелиальных клеток, приводящее к разрушению и разрыхлению соединительнотканного межклеточного вещества
- аутолиз клеток (саморастворение живых клеток и тканей под действием их собственных гидролитических ферментов, разрушающих структурные молекулы).

Посредством такого механизма действуют на организм многочисленные вещества, например, иприты, СС14, и т.д.

Снижение активности энзимов при действии токсикантов может быть следствием трех эффектов:

- подавления процессов синтеза апофермента и кофакторов, (ТМ и др)
- активации разрушения, (встречается редко, нек. стероидные препараты)
- угнетения специфической активности.



Наиболее часто в основе интоксикации лежит угнетение токсикантом специфической активности энзимов: обратимое и необратимое.

*Обратимое* - если ингибитор связывается с молекулой фермента слабыми связями ( $E+I \leftrightarrow EI$ ) то такой ингибитор легко удаляется и активность фермента восстанавливается.

*Необратимое* - если ингибитор связывается с молекулой фермента прочными ковалентными связями ( $E+I \rightarrow EI$ ), то наступает необратимое подавление активности фермента (необратимое ингибирование происходит при денатурация ферментов-белков под действием концентрированных кислот и щелочей, солей тяжелых металлов, ультрафиолетовом облучении).

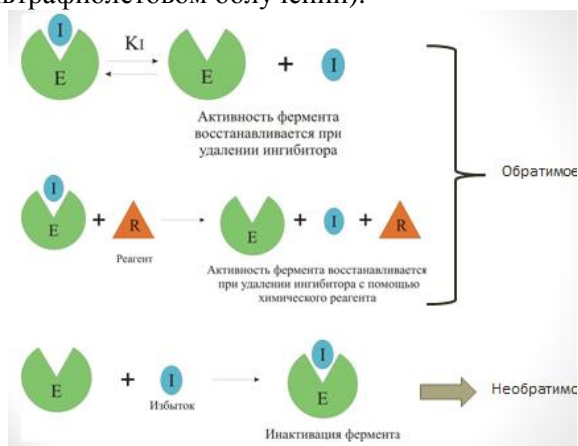


Рисунок 1.7.2. Обратимое и необратимое ингибирование.

- Обратимое и необратимое ингибирование может быть:
- Конкурентным
- Неконкурентным
- Бесконкурентным
- смешанным

В основе конкурентного ингибирования лежит конкуренция токсиканта с субстратом за активный центр энзима (ингибитор - структурный аналог субстрата).

При этом реализуются две возможности:

а) токсикант вступает в превращение вместо субстрата (конкурентные субстраты).

Так, некоторые эфиры холина (пропионилхолин, бутирилхолин и др.) гидролизуются ацетилхолинэстеразой вместо ацетилхолина. Конкурентным ингибитором аконитазы, одного из ферментов цикла трикарбоновых кислот, участвующих в превращении лимонной кислоты в аконитовую, является фторлимонная кислота, образующаяся в процессе метаболических превращений опасного токсиканта фторуксусной кислоты

б) токсикант блокирует активный центр не приводит к его метаболизму (стабильные ингибиторы).

Примерами таких токсикантов являются карбаматы - ингибиторы холинэстеразы.

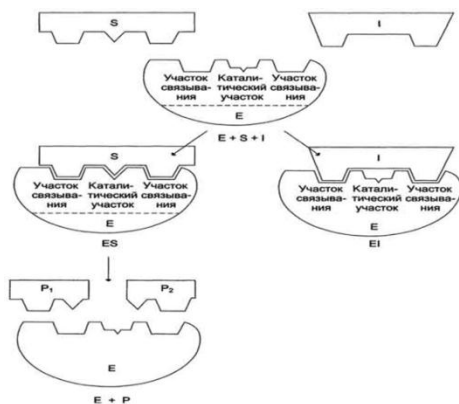


Рисунок 1.7.3. Конкурентное ингибирование.

Неконкурентным называют такое ингибирование ферментативной реакции, при котором ингибитор взаимодействует с ферментом в аллостерическом участке. Неконкурентные ингибиторы не являются структурными аналогами субстрата. Присоединение неконкурентного ингибитора вызывает изменение конформации молекулы фермента таким образом, что нарушается взаимодействие субстрата с активным центром фермента, что приводит к снижению скорости ферментативной реакции.

В данном случае токсикант взаимодействует с добавочным, аллостерическим, центром фермента, изменяя при этом конформацию активного центра и снижая, тем самым, его сродство к субстрату. Таким способом фторлимонная кислота угнетает активность транс-

локазы, фермента, обеспечивающего активный транспорт цитрата через мембраны митохондрий, а мышьяк и его соединения - SH-содержащие энзимы.

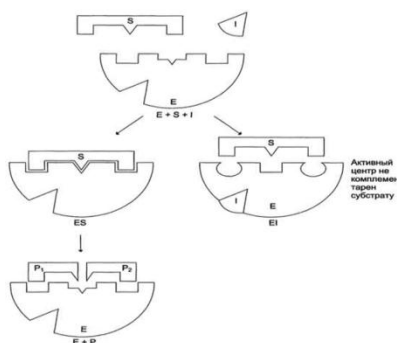


Рисунок 1.7.4. Неконкурентное ингибирование.

При бесконкурентном ингибировании ингибитор связывается только с элемент-субстратным комплексом, но не со свободным ферментом. Субстрат, связываясь с ферментом, изменяет его конформацию, что делает возможным связывание с ингибитором. Ингибитор, в свою очередь, так меняет конформацию фермента, что катализ становится невозможным.

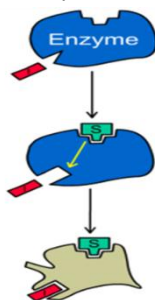


Рисунок 1.7.5. Бесконкурентное ингибирование.

Смешанное ингибирование встречается, если ингибитор связывается как в активном центре, так и вне его, а комплекс EI сохраняет частичную активность по сравнению с нативным ферментом.

Для осуществления ферментативной активности энзимы нуждаются в присутствии в среде ионов металлов: Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, K<sup>+</sup>, Mn<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, Co<sup>2+</sup> и др. Связывание этих металлов токсикантами

приводит к угнетению активности. Таков механизм токсического действия комплексообразователей (ЭДТА, ДТПА, дитизона и др.), салициловой кислоты и др. Особое токсикологическое значение имеют вещества, взаимодействующие с железом, кобальтом, медью, входящими в структуру более сложных простетических групп энзимов (гем-содержащие энзимы, цитохромы, каталаза, пероксидаза, гемоглобин, миоглобин). К числу подобных токсикантов относятся цианиды, сульфиды, азиды, монооксид углерода и др.

Аллостерические ингибиторы связываются с отдельными участками фермента вне активного центра. Такое связывание влечет за собой конформационные изменения в молекуле фермента, которые приводят к уменьшению его активности.

Поскольку все процессы в живых организмах протекают при участии энзимов, и все фундаментальные свойства живых систем неразрывно связаны с нормальным течением этих процессов, теоретически любые проявления жизни могут быть нарушены теми или иными токсикантами, изменяющими активность энзимов.

## II. ОСНОВЫ ТОКСИКОЛОГИИ

### 2.1. . *Предмет и задачи токсикологии. Классификация токсикантов*

*Предмет и задачи токсикологии. Классификация токсикологии. Токсиканты, ксенобиотики, классификация*

**Токсикология** (от греч. слов *toxikon* — яд и *logos* — слово, понятие, учение) - наука о законах (закономерностях) взаимодействия токсичных химических веществ (ядов) и живых организмов

**Яд** (токсикант) - это химическое вещество экзогенного происхождения, которые после проникновения в организм вызывают структурные и функциональные изменения, сопровождающиеся развитием характерных патологических состояний

**Патология** (от греч. *παθος* — страдание, боль, болезнь и *λογος* — изучение) — болезненное отклонение от нормального состояния или процесса развития

**Токсичность** - способность вещества вызывать нарушения физиологических функций организма, в результате чего возникают симптомы интоксикаций (заболевания), а при тяжелых поражениях - его гибель.

**Токсический процесс** - формирование и развитие реакций биосистемы на действие токсиканта, приводящее к ее повреждению (нарушению функций, жизнеспособности) или гибели.

**Предметом** токсикологии являются - токсичность химических веществ и токсический процесс, развивающийся в биосистемах

***Задачи токсикологии:***

1. Установление количественных характеристик токсичности, причинно-следственных связей между действием химического вещества на организм и развитием той токсического процесса.

2. Изучение проявлений интоксикаций и других форм токсического процесса, механизмов, лежащих в основе токсического действия, закономерностей формирования патологических состояний.

3. Выяснение механизмов проникновения токсикантов в организм, закономерностей их распределения, метаболизма и выведения.

4. Установление факторов, влияющих на токсичность вещества (особенности биологического объекта, особенности свойств токсиканта, особенности их взаимодействия, условия ОС).

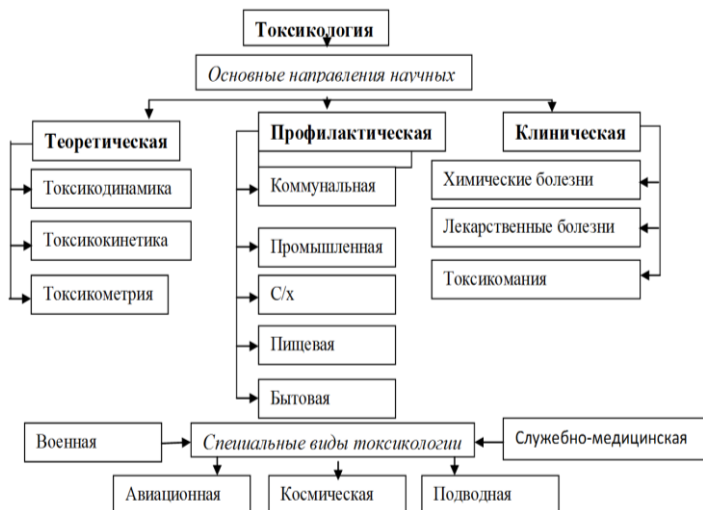


Рисунок 2.1.1. Структура современной токсикологии.

**Токсикокинетика** — раздел токсикологии о путях поступления, механизмах всасывания, распределения, биотрансформации в организме и выведения токсичных химических веществ.

**Токсикодинамика** изучает биологические реакции организма в ответ на воздействие яда

**Токсикометрия** - совокупность, система принципов, методов и приемов оценки токсичности и опасности химических веществ

Классификация токсикантов основывается на различных принципах в зависимости от поставленных целей и задач. Например, ксенобиотики можно классифицировать по их химической природе (ароматические соединения, биогенные амины, фенолы, фосфорсодержащие соединения, хлорорганика и т.д.), по практической значимости (фармакологические препараты, гербициды и т.д.), по типу биологической активности (мембранотропные и нейротропные вещества, ингибиторы биосинтеза и т.д.) .

В зависимости от **источника происхождения и практического применения** ксенобиотики негативного воздействия (токсические вещества или яды) подразделяются на следующие группы:

1. Промышленные яды: вещества, применяемые в качестве топлива (метан, бутан и т.д.), органические растворители,

красители, химические реагенты, полупродукты органического синтеза и др.

2. Химические удобрения и средства защиты растений
3. Лекарственные препараты и продукты фармацевтики
4. Бытовые химикаты, красители, парфюмерно-косметические средства.
5. Растительные и животные яды.
6. Боевые отравляющие вещества.

### **. По происхождению**

#### **1.Токсиканты естественного происхождения**

Биологического происхождения

- Бактериальные токсины
  - Растительные яды
  - Яды животного происхождения
- Небиологического происхождения
- Неорганические соединения
  - Органические соединения

#### **2. Синтетические токсиканты**

В зависимости от преимущественного **поражения соответствующих органов и тканей человека** яды подразделяются на следующие категории:

1. Сердечные яды, характеризующиеся кардиотоксическим действием и вызывающие нарушения ритма и проводимости миокарда (сердечные гликозиды, трициклические антидепрессанты, растительные и животные яды и т.д.)

2. Нервные яды, которые обладают нейротоксическим действием, проявляющимся в нарушении психики с переходом в токсическую кому, в наступлении параличей и др. (фосфорорганические соединения, угарный газ, алкоголь, сероуглерод и т.д.)

3. Печеночные яды – соединения, приводящие к токсической гепатопатии (хлорированные углеводы, спирты, фенолы, тяжелые металлы, грибные токсины и т. д.)

4. Почечные яды, действие которых вызывает нефропатологические проявления (соединения тяжелых металлов, этиленгликоль, щавелевая кислота и т.д.)

5. Кровяные яды – вещества, обладающие гематоксическим воздействием и вызывающие метгемоглобинемию, анемию (бензол, анилин и его производные, нитриты и т.д.)

6. Желудочно-кишечные яды, приводящие к развитию токсического гастроэнтерита (концентрированные кислоты и щелочи, соединения мышьяка и тяжелых металлов и т.д.).

7. Легочные яды, интоксикация которыми приводит к пульмонотоксическим эффектам в виде отека и последующего фибриоза легких (оксиды азота, фосген и др.)

**. Токсикологическая классификация ядов.**

1. Нервно-паралитическое действие (бронхоспазм, удушье, судороги и параличи) – ФОС, инсектициды, хлорофос, карбофос, никотин, зарин;

2. Кожно-резорбтивное действие (местные воспалительные и некротические реакции в сочетании с общетоксическими явлениями) – дихлорэтан, гексахлоран, иприт, уксусная эссенция, ртуть, сулема, мышьяк;

3. Общетоксическое действие (гипоксия, судороги, отек мозга, параличи, кома) – синильная кислота, угарный газ, оксиды азота, фосген, дифосген;

4. Удушающее действие (токсический отек мозга) – оксиды азота, фосген;

5. Слезоточивое и раздражающее действие (раздражение и нарушение слизистых оболочек) – хлорпикрин, пары сильных кислот и щелочей;

6. Психотропное действие (нарушение психической активности и сознания) наркотики (кокаин, опий), диэтиламид, БОВ.

В качестве критериев оценки степени токсичности некоторых ксенобиотиков чаще всего используется показатель LD50, который выражается концентрацией вещества в среде обитания, вызывающей 50% гибели живых организмов.

Вредные вещества, с которыми контактирует человек, по степени опасности (**токсичности**) подразделяют на 4 класса:

Таблица 2.1. Гигиеническая классификация ядов

Разряды Степени Токсичности	Пути поступления яда		
	ингаляцион- ный	энтеральный, в/ж	КВИО



	CL <sub>50</sub> , мг/л	ПД К, мг/м <sup>3</sup>	DL <sub>5</sub> о, мг/кг	
1- чрезвычай- но Токсичные	<1,0	<1,0	<15	>300
2- высокоток- сичные	1-10	<10, 0	15- 150	300-30
3- умеренно токсичные	11-40	<10 0,0	151 -1500	29-3
4- малоток- сичные	>40	>10 0,0	>15 00	>3

**.Химическая классификация:**

- Органические
- Неорганические
- Элементарорганические.

Таблица 2.2. Основные химические типы экотоксикантов, их источники и обусловленные ими стрессы.

Клас- сифи-	Токсиканты	Основные источники	Типы химических стрессов
органические	Полиядерные ароматические углеводороды (ПАУ)	Образуются при неполном сгорании древесины	Возникновение раковых опухолей
	Хлорзамещенные алкены три- и тетрахлорэтилены	Химчистки, красители	Канцерогенез, мутагенез, воздействие на ЦНС
	Хлорированные фенолы(три- и пентахлорфенолы)	Средства сохранения древесины	Повреждение печени, почек, хлоракне, паралич конечностей
	Хлороформ и другие продукты хлорирования питьевой воды	Хлорирование при водоподготовке	Канцерогенез, негативно влияют на сердце и печень
	полихлорированные бифенилы (ПХБ)	Трансформаторные и смазочные масла, пластификаторы	Накапливаются в жировых тканях биоты и оказывают токсиче-

	полихлорированные дибензодиоксины (ПХДД) и дибензофураны	Микропримеси в ПХБ. Хлорфенолах, продуктах сгорания поливинилхлоридов и отбеленной целлюлозы	ское действие Являются самыми токсичными антропогенными веществами
	Альдрин, гептохлор, ДДТ, диэльдрин и хлордан	Хлорорганические пестицидные препараты	Растворяются в жировых тканях организмов и биоаккумулируются в трофических цепях, оказывая токсическое действие на биоту и человека
неорганические	Газы (угарный, диоксид азота, серы и др.)	Выбросы промышленности, авто- и авиатранспорта	СО –кислородная недостаточность, NO <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> – болезни легких, некроз листьев растений
	Нитраты и нитриты	Азотные удобрения	метгемоглобинемия
	Алюминий	Сточные воды	При низких pH - гибель организмов в водных системах
	Кадмий	Производство цинка и сплавов, гальваника и сигареты	Токсичность и канцерогенез
	Медь	Кабельное производство, электроника	Токсична при высоких концентрациях
	Мышьяк	Пестициды, сплавы, зола	Токсичность и канцерогенез
	Никель	Сплавы, покрытия, аккумуляторы	Токсичность и канцерогенез
	Ртуть	Производство щелочи и хлора, добыча золота, электроника, катализ	Высокотоксична, легко накапливается, разрушает внутренние органы и ЦНС
	Свинец	Бензин, краски, аккумуляторы, керамика	Токсичен, вызывает анемию, психические расстройства и умственную отсталость
	Селен	Электроника, сплавы,	Весьма токсичен

		стекло	
	Хром	Катализаторы, краски, сплавы	Хром (6) канцерогенен и более токсичен, чем хром (3)
	цинк	Гальваника, сплавы	токсичен
металлорганика	Производные трибутил- и трифенилолова	Краски для судов, стабилизаторы ПВХ, катализаторы	Влияют на половую систему, нейротокси-каны
	Производные метилртути	Используются как биоциды и образуются при метилировании в ОС	Повреждения печени и ЦНС у биоты и человека
	Алкильные производные свинца	Автомобильное топливо	Нарушение функций нервной системы

## 2.2. Токсические вещества в окружающей среде.

*Токсические вещества в окружающей среде. Основные понятия экотоксикологии. Источники химического загрязнения атмосферы.. Источники токсикантов в водных объектах.. Токсические вещества в продуктах питания.. Характеристика основных загрязнителей окружающей среды.*

Выделяют следующие типы веществ, вызывающие глобальное химическое загрязнение биосферы:

- стойкие органические загрязнители (СОЗ)
- тяжелые металлы;
- удобрения и биогенные элементы;
- органические соединения;
- радиоактивные вещества.

Практически любое химическое соединение, попавшее в организм в количестве, способном вызвать нарушение жизненно важных функций и создать опасность для жизни, может быть ядом.

Основные свойства веществ, определяющие их опасность для окружающей среды:

- устойчивость к химической, биохимической и фотохимической деградации, длительный период полуразрушения в окружающей среде;
- способность к аккумуляции в живых организмах - способность аккумулироваться по пищевой цепи;
- высокая токсичность - токсичность при малых уровнях воздействия (нг - мг) либо метаболизм до токсичных продуктов,
- способность к трансграничному переносу - физические свойства, обеспечивающие высокую мобильность в окружающей среде.

Экологическая токсикология – научное направление токсикологии, изучающее токсичность и канцерогенность элементов и их соединений, специфические биохимические особенности поведения токсикантов в окружающей среде, механизм их распространения и метаболизма; взаимосвязи между необходимостью и токсичностью элементов; локализацию канцерогенных ионов; пороговые эффекты токсикологического воздействия

#### **Основные понятия экотоксикологии.**

**Биодоступность** - способность взаимодействовать немеханическим путем с живыми организмами.

**Ксенобиотический профиль биогеоценоза** - совокупность чужеродных веществ, содержащихся в окружающей среде в форме, позволяющей им вступать в физико-химические взаимодействия с биологическими объектами экосистемы.

**Естественные ксенобиотические профили (ЕКП)** - сформировались в ходе эволюционных процессов, миллионы лет протекавших на планете

**Экополлютанты** (загрязнители) - химические вещества, накапливающиеся в среде в несвойственных ей количествах и являющиеся причиной изменения ЕКП.

**Экотоксикант** - экополлютант, накопившийся в среде в количестве, достаточном для инициации токсического процесса в биоценозе (на любом уровне организации живой материи).

**PTS** – persistent toxic substances (стойкие токсичные вещества)

**PBTs** – persistent, bioaccumulative and toxic substances (стойкие, биоаккумулирующиеся и токсичные вещества)

**POPs** – persistent organic pollutants (стойкие органические загрязнители)

**Персистированные** (лат.persisto-постоянно пребывать, оставаться) - потенциально опасные экотоксиканты - вещества, устойчивые к процессам разрушения, и длительно персистирующие в окружающей среде

*Основные группы персистированных веществ:*

тяжелые Me: Pb, Cu, Zn, Ni, Cd, Co, Hg, As, Cr, сурьма

полициклические полигалогенированные УВ (полихлорированные дибензодиоксины и дибензофураны, ПХБ ),

некоторые ХО пестициды (ДДТ, гексахлоран, алдрин, линдан и т.д.)

Например: в водоемах испытательного полигона ВВС США во Флориде спустя 10 лет после распыления Оранжевого Агента ил содержал 10 - 35 нг/кг ТХДД (при N - 0,1 пкг/кг (США), 10 пкг/кг (РФ).

Стойкость в ОС (согласно Стокгольмской конференции)

T1/2 (период полуразрушения) в воде > 2 месяцев

T1/2 в почве и седиментах (твёрдые частицы, переносимые водным (в океане) или воздушным потоком). > 6 месяцев

T1/2 в воздухе > 2 дней

Примеры:

T1/2 в почве ДДТ– 10 лет,

фенантрена( сжиг. Топл) – 138 сут,

T1/2 в воде атразина (пест) - 25 месяцев,

карбофурана (пест, инсект) – 45 сут

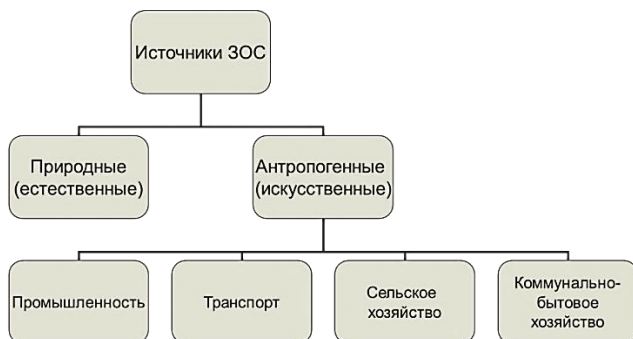


Рисунок 2.2.1. Источники загрязнения ОС

Основные токсиканты в воздухе: оксиды серы, азота, углерода, формальдегид, сероводород, озон, хлор, углеводороды, фреоны, взвешенные вещества, асбест, угольная пыль, оксид кремния, металлы

В основном загрязнение атмосферы вызывает такие болезни как

- поражение верхних дыхательных путей,
- сердечная недостаточность,
- бронхиты, астма, пневмония, эмфизема легких,
- а также болезни глаз.

Резкое повышение концентрации примесей, сохраняющееся в течение нескольких дней, увеличивает смертность людей пожилого возраста от респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний.

Загрязнители воды и почвы: металлы (свинец, мышьяк, кадмий, ртуть), пестициды хлороорганические (ДДТ, алдрин, диэldrин, хлордан), нитраты, фосфаты, нефть и нефтепродукты, органические растворители (толуол, бензол, тетрахлорэтилен), галогенированные УВ (хлороформ, бромдихлорметан, бромформ, дихлорэтан), полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), полихлорированные бифенилы (ПХБ), диоксины, дибензофураны.

С продуктами питания в организм поступает от 70 до 90% всех токсикантов.

*Основные пути загрязнения продуктов питания и продовольственного сырья*

1. Использование неразрешенных красителей, консервантов, антиокислителей или их применение в повышенных дозах.

2. Применение новых нетрадиционных технологий производства продуктов питания или отдельных пищевых веществ, в том числе полученных путем химического и микробиологического синтеза.

3. Загрязнение сельскохозяйственных культур и продуктов животноводства пестицидами, используемыми для борьбы с вредителями растений и в ветеринарной практике для профилактики заболеваний животных.

4. Нарушение гигиенических правил использования в растениеводстве удобрений, оросительных вод, твердых и жидких отходов промышленности и животноводства и других сточных вод, осадков очистных сооружений и т.д.

5. Использование в животноводстве и птицеводстве неразрешенных кормовых добавок, консервантов, стимуляторов роста, профилактических и лечебных медикаментов или применение разрешенных добавок и т.д. в повышенных дозах.

6. Миграция в продукты питания токсических веществ из пищевого оборудования, посуды, инвентаря, тары, упаковок, вследствие использования неразрешенных полимерных, резиновых и металлических материалов.

7. Образование в пищевых продуктах эндогенных токсических соединений в процессе теплового воздействия, кипячения, жарки, облучения, других способов технологической обработки.

8. Несоблюдение санитарных требований в технологии производства и хранения пищевых продуктов, что приводит к образованию бактериальных токсинов (микотоксины, батулотоксины и др.).

9. Поступление в продукты питания токсических веществ, в том числе радионуклидов, из окружающей среды – атмосферного воздуха, почвы, водоемов.

*Основные контаминанты в продуктах питания:*

1. Токсины микроорганизмов – относятся к числу наиболее опасных природных загрязнителей. Они наиболее распространены в растительном сырье. Так, в поступающем по импорту арахисе, обнаруживаются афлотоксины до 26% от объема исследуемого продукта, в кукурузе – до 2,8%, в ячмене – до 6%. Патулин, как правило, выявляется в продуктах переработки фруктов – соки,

фруктовые пюре и джемы, что связано с нарушением технологий и использованием нестандартного сырья.

2. Тяжелые металлы основной источник загрязнения – угольная, металлургическая и химическая промышленности.

3. Антибиотики – получили распространение в результате нарушений их применения в ветеринарной практике. Остаточные количества антибиотиков обнаруживаются в 15 – 26% продукции животноводства и птицеводства. Проблема усугубляется тем, что методы контроля и нормативы разработаны только для трех из нескольких десятков применяемых препаратов. Обращает внимание большой уровень загрязнения левомицетином – одним из наиболее опасных антибиотиков.

4. Пестициды – накапливаются в продовольственном сырье и пищевых продуктах вследствие бесконтрольного использования химических средств защиты растений. Особую опасность вызывает одновременное наличие нескольких пестицидов, уровень которых превышает предельно – допустимые концентрации (ПДК).

5. Нитраты, нитриты, нитрозоамины. Проблема нитратов и нитритов связана с нерациональным применением азотистых удобрений и пестицидов, что приводит к накоплению указанных загрязнителей, а также аминов и амидов, усилению процессов нитрозирования в объектах окружающей среды и организме человека и, как следствие этого, образованию высокотоксичных соединений – N – нитрозоаминов. В настоящий момент N - нитрозамины встречаются практически во всех мясных, молочных и рыбных продуктах

6. Диоксины и диоксиноподобные соединения – хлорорганические, особо опасные загрязнители, основными источниками которых являются предприятия, использующие хлор.

7. Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) – образуются в результате природных и техногенных процессов.

8. Радионуклиды – причиной загрязнения может быть небрежное обращение с природными и искусственными источниками.

9. Пищевые добавки – подсластители, ароматизаторы, красители, антиоксиданты, стабилизаторы и т.д. Их применение должно регламентироваться нормативной документацией с наличием разрешения органов здравоохранения



*Последствия действия их на организм человека м.б. следующие:*

- влияние на пищеварение и усвоение пищевых веществ;
- понижение защитных сил организма;
- сенсибилизирование организма (повышение реактивной чувствительности клеток и тканей);
- оказывать общетоксическое действие;
- вызывать гонадотоксический, эмбриотоксический, тератогенный, мутагенный и канцерогенный эффекты;
- ускорение процессов старения;
- нарушать функцию воспроизводства

### **Характеристика основных токсикантов в продуктах питания**

#### *Диоксины.*

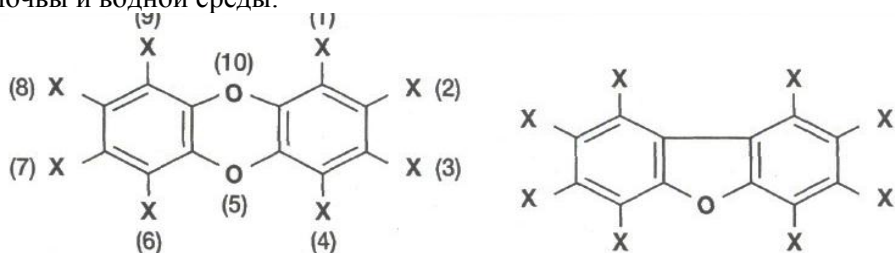
Диоксины - несколько десятков семейств, включающих трициклические кислородсодержащие ксенобиотики, а также семейство бифенилов, не содержащих атомы кислорода. Это 75 полихлорированных дибензодиоксинов, 135 полихлорированных дибензофуранов, 210 веществ из броморганических семейств, несколько тысяч смешанных бром- и хлорсодержащих соединений.

Полихлорированные дибензопарадиоксины (ПХДД) и дибензофураны (ПХДФ) представляют собой большую группу полигалогенированных гетероциклических соединений, характеризующихся структурным многообразием с преобладанием хлорпроизводных и бромпроизводных веществ. ПХДД/ПХДФ объединяют 8 гомологических групп диоксинов и 8 гомологических групп фуранов, отличающихся количеством присоединяемых атомов галоида и их местоположением внутри гомологического ряда. Наряду с ПХДД существует 22 его изомера, для ПХДФ – 38 изомеров.

Диоксины являются типичными и очень стойкими ксенобиотиками, т.е. веществами, чужеродными для живых организмов. Они способны проникать в ядра клеток живых организмов, вызывая, с одной стороны, ускоренное разрушение гормонов, витаминов, лекарств и др., а с другой – активацию канцерогенов, нейротоксических ядов и даже превращение многих безвредных соединений в чрезвычайно токсичные. В природной среде диоксины чрезвычайно эффективно переносятся по цепям питания, выносятся в атмосферу, мигрируют в почве и накапливаются в воде. Это спо-

способствует поражению аэробных организмов во всех нишах экосистемы и может, при определённых условиях, разрушить экоценоз.

Появление диоксинов следует ожидать при сжигании любых полимерных плёнок и материалов, пластиков, техногенной (пропитанной синтетическими клеями, пестицидами и т.п.) древесины, резины и т.д. Очень опасны пожары трансформаторов (горение полихлорвиниловой изоляции) и вагонов (пластики), сжигание мусора, листьев и т.п. отбеливание целлюлозы хлором на бумажных предприятиях и выбросы химических предприятий. Применение хлористых ядохимикатов в сельском хозяйстве при определённых условиях может вызвать поражение растительности и людей диоксинами. Избыточное хлорирование воды – важный источник диоксинов в наших домах. Диоксины практически не выводятся из почвы и водной среды.



Полихлорированные дибензодиоксины (ПХДД) Полихлорированные дибензофураны (ПХДФ)

### Рисунок 2.2.3. ПХДД и ПХДФ

Групповым маркером является 2,3,7,8-тетрахлордибензо-пара-диоксин (ТХДД, диоксин) - самый токсичный представитель, действие которого сильнее цианидов, стрихнина, зомана, зарина. ТХДД выбран за эталон онкотоксичности, отличается высокой стабильностью, не поддается гидролизу и окислению, устойчив к высокой температуре (разлагается лишь при 750°C), устойчив к действию кислот и щелочей, не воспламеняем, хорошо растворим в органических растворителях.

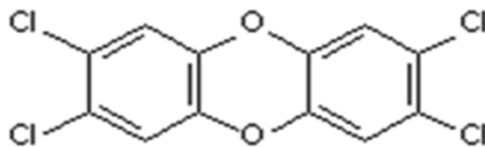


Рисунок 2.2.4. 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-пара-диоксин

*В организме:*

подвергаются медленной биотрансформации.

значительная часть накапливается в жировой ткани.

T<sub>1/2</sub> 2,3,7,8 - ТХДД: у мышей – 15 дн.; крыс - 30; обезьян - 455; у человека - 5-7 лет

Диоксины обладают широким спектром биологического действия на человека и животного. В малых дозах вызывают мутагенный эффект, отличаются кумулятивными свойствами, ингибирующим действием на различные ферментные системы организма. Их опасность очень велика и не случайно диоксины и диоксиноподобные соединения относят к группе супертоксикантов. Синергистами по отношению к диоксину могут быть: радиация, свинец, кадмий, ртуть, нитраты, хлорфенолы, соединения серы.

Вызывают:

астенический синдром (болезненное состояние, проявляющееся повышенной утомляемостью и истощаемостью с крайней неустойчивостью настроения, ослаблением самообладания, нетерпеливостью, неусидчивостью, нарушением сна, утратой способности к длительному умственному и физическому напряжению, непереносимостью громких звуков, яркого света, резких запахов).

поражение тканей иммунокомпетентных систем, (тимус, костный мозг, селезенка, лимфоузлы, лимфоидная ткань различных органов желудочно-кишечного тракта, дыхательной и мочеполовой систем)

болезни гепатобилиарной системы (желчный пузырь, печень и желчные протоки)

болезни кожи и подкожной жировой клетчатки, заболевания ЛОР-органов,

зоб,

ВПП (врожденные пороки развития).

наиболее ранний и частый признак поражения – хлоракне

эмбриотоксическое и тератогенное действие.

Мутагенное действие

ТХДД - канцероген.

При попадании в окружающую среду диоксины интенсивно накапливаются в почве, водоемах, активно мигрируют по пищевым цепям. В организм человека диоксины попадают в основном с пищей. Среди основных продуктов опасные концентрации диоксинов обнаруживают в животных жирах, в мясе, молочных продуктах, рыбе (содержание диоксина будет определяться жирностью этих продуктов, так как диоксины – жирорастворимые соединения). В коровьем молоке содержание диоксинов в 40-200 раз превышает их наличие в тканях животного.

Чтобы снизить отрицательное воздействие диоксинов через воду, врачи-токсикологи советуют воду отстаивать, кипятить и на каждые 5 литров добавлять по 0,5 г аскорбиновой кислоты (витамин С). Полезно также почаще посещать парную баню или сауну, заниматься физической работой и спортом, так как многие вредные вещества, в том числе диоксин, выводятся с потом.

### *Пестициды*

Пестициды – химические вещества, используемые для борьбы с вредителями и возбудителями заболеваний растений, животных, грибов или микроорганизмов, а также применяемые в качестве регуляторов роста растений (средств, тормозящих прорастание корнеплодов при хранении и др.). В настоящее время в мировой практике используют около 10 тыс. наименований пестицидных препаратов на основе 1500 действующих веществ, которые относят к различным химическим группам. Наиболее распространены следующие: хлорорганические, фосфорорганические, карбаматы, ртутьорганические, синтетические пиретроиды и медьсодержащие фунгициды

*В организме приводят к:*

- нарушению сна и памяти;
- раздражительности;
- трудности концентрации внимания, нарушению способности к абстрактному мышлению, частичной потере памяти ;

- развитию депрессии;
- поражение нервной системы;
- нарушение работы печени и желчных путей;
- онкологические заболевания;
- мутационные изменения;
- тератогенные эффекты.

Наиболее широкий спектр в пестицидов обнаружен в картофеле, репчатом луке, капусте, помидорах, огурцах, моркови, свекле, яблоках, винограде, пшенице, ячмене, рыбе прудов и водохранилищ, молоке.

*Полиароматические углеводороды (ПАУ)* — органические соединения, в химической структуре которых содержится два и более конденсированных бензольных колец.

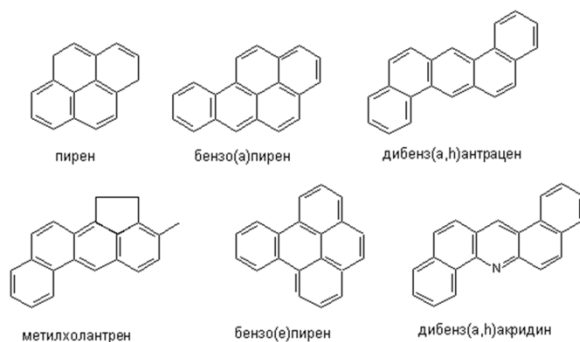


Рисунок 2.2.5. Структура отдельных представителей полициклических ароматических углеводородов

Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) — насчитывают более 200 представителей, которые являются сильными канцерогенами. К наиболее активным канцерогенам относят 3, 4 – бенз(а)пирен, который был идентифицирован в 1933 году как канцерогенный компонент сажи и смолы, а также холантрен, перилен и ди-бенз(а)пирен.

Канцерогенная активность реальных сочетаний полициклических ароматических углеводородов на 70-80% обусловлена бенз(а)пиреном. Поэтому по присутствию бенз(а)пирена в пищевых

продуктах и других объектах можно судить об уровне их загрязненности ПАУ и степени онкогенной опасности для человека.

В природе ПАУ образуются в процессе пиролиза целлюлозы и встречаются в пластах каменного, бурого угля и антрацита, а также как продукт неполного сгорания при лесных пожарах.

Основными источниками эмиссии техногенных ПАУ в окружающую природную среду являются предприятия энергетического комплекса, автомобильный транспорт, химическая и нефтеперерабатывающая промышленность. В основе практически всех техногенных источников ПАУ лежат термические процессы, связанные со сжиганием и переработкой органического сырья: нефтепродуктов, угля, древесины, мусора, пищи, табака и др.

Тип воздействия ПАУ на живые организмы зависит от структуры самого углеводорода и может изменяться в очень широких пределах.

Многие полициклические ароматические углеводороды являются сильными химическими канцерогенами. Такие соединения, как бенз[а]антрацен, бензпирен и овален, обладают ярко выраженными канцерогенными, мутагенными и тератогенными свойствами.

В пищевом сырье, полученном из экологически чистых растений, концентрация бенз(а)пирена 0,03-1,0 мкг/кг. Условия термической обработки значительно увеличивают его содержание до 50 мкг/кг и более. Полимерные упаковочные материалы могут играть немаловажную роль в загрязнении пищевых продуктов ПАУ, например, жир молока экстрагирует до 95% бенз(а)пирена из парафино-бумажных пакетов или стаканчиков. Высока концентрация бенз(а)пирена и в табачном дыме.

С пищей взрослый человек получает бенз(а)пирена 0,006 мг/год. В интенсивно загрязненных районах эта доза возрастает в 5 и более раз. ПДК бенз(а)пирена в атмосферном воздухе – 0,1 мкг/100м<sup>3</sup>, в воде водоемов – 0,005 мг/л, в почве – 0,2 мг/кг.

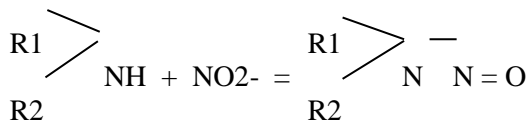
Бенз(а)пирен обнаружен в хлебе, овощах, фруктах, маргарине, растительных маслах, в обжаренных зернах кофе, копченостях, жареных мясных продуктах. Причем его содержание значительно колеблется в зависимости от способа технологической и кулинарной обработки или от степени загрязнения окружающей среды

### *Нитраты и нитриты.*

При чрезмерном внесении азотсодержащих удобрений нитраты могут накапливаться в растениях и через них попадать в организм. К числу растений, особенно склонных к накоплению нитратов, относятся сахарная свекла (особенно листья), шпинат, морковь (особенно плоды), салат и капуста.

Помимо растений, источниками нитратов и нитритов для человека являются мясные продукты, а также колбасы, рыба, сыры, в которые добавляют нитрит натрия или калия в качестве пищевой добавки – как консервант или для сохранения привычной окраски мясопродуктов, т.к. образующийся при этом NO-миоглобин сохраняет красную окраску даже после тепловой денатурации, что существенно улучшает внешний вид и товарные качества мясопродуктов

Проникая вместе с пищей, нитраты микробиологически восстанавливаются до нитритов, в результате в крови образуются нитрозил-ионы. Они окисляют железо, входящее в состав гемоглобина, что приводит к возникновению кислородной недостаточности, вызывающей цианоз (синюху). При окислении в гемоглобине 60-80% железа наступает смерть. Особенно чувствительно на нитрозил-ионы реагируют грудные младенцы в первые недели своей жизни, к тому же шпинат и морковь являются важнейшими компонентами детского питания. У взрослых организм не так остро реагирует на присутствие нитратов и нитритов. Тем не менее и взрослые должны избегать чрезмерных количеств нитратов и нитритов. Нитриты расширяют сосуды и образуют в кислой среде желудка азотистую кислоту и нитрозамины, обладающие мутагенным действием:



Хроническое воздействие нитритов приводит к снижению в организме витаминов А, Е, С, В1, В6, что в свою очередь сказывается на снижении устойчивости организма к воздействию различных негативных факторов, в том числе и онкогенных. Нитраты и нитриты вызывают острые отравления, нарушение обмена веществ,

аллергию, нервные расстройства, злокачественные новообразования.

Биогенные амины (самый «злостный» из них – небезызвестный жертвам мигрени тирамин) вызывают сначала сужение, затем расширение сосудов, отзываясь пульсирующей болью. Потенциальными источниками биогенных аминов являются: сыр, уксус и содержащие его приправы, маринады, горчица, кетчуп, майонез, субпродукты, свинина и любая жирная пища, копчёные мясо и рыба, шпинат, лук, фасоль, соя, помидоры, сельдерей, цитрусовые, сливы, ананасы, авокадо, орехи, сливки, сметана, шоколад, какао.

Некоторые растения, например, клубника, помидоры не накапливают нитраты. Зелёный чай способен нейтрализовать нитраты, содержащиеся в организме, а лимонный сок дезактивирует нитраты.

*Тяжёлые металлы.*

К тяжелым металлам относятся химические элементы с относительной плотностью более 5 г/см<sup>3</sup>. Таких элементов более сорока. К наиболее опасным из них относятся ртуть, свинец, кадмий, кобальт, никель, цинк, олово, сурьма, медь, молибден, ванадий, мышьяк. Попадают металлы в биосферу при высокотемпературных технологических процессах (металлургии, сжигании топлива, обжиге цемента и др.) в виде газов, и аэрозолей (возгонка металлов), пылевидных частиц и жидком виде (технологические сточные воды). Они способны мигрировать в окружающей среде и попадать в растения. В глобальных масштабах происходит процесс, называемый сегодня «металлическим прессом на биосферу»

Остро стоит проблема загрязнения окружающей среды свинцовыми соединениями (Pb) из-за долговременного применения этилированного бензина в двигателях внутреннего сгорания в автомобилях. При этом растения собирают больше свинца с помощью листьев, чем с помощью корневой системы. Свинец и его соединения используется в промышленности для изготовления некоторых сплавов, аккумуляторов, химической аппаратуры, защитных средств от ионизирующего излучения, в производстве хрусталя, в качестве красок (свинцовые белила), глазури для гончарных изделий и пр. Основными источниками загрязнения атмосферы свинцом являются выхлопные газы автотранспорта (260 тыс. тонн) и сжига-



ние каменного угля (около 30 тыс. тонн). Возможно отравление свинцом в быту при употреблении пищевых продуктов, хранящихся в посуде покрытой изнутри свинцовой глазурью, при употреблении консервов, хранящихся в банках с добавлением свинца.

Ежедневное поступление свинца в организм человека с пищей – 0,1 – 0,5 мг; с водой – 0,02 мг. Содержание свинца в мг/кг в различных продуктах составляет от 0,01 до 3,0.

В организме человека усваивается в среднем 10 % поступившего свинца, у детей – 30 – 40 %. Из крови свинец поступает в мягкие ткани и кости, где депонируется в виде трифосфата. Механизм токсического действия свинца имеет двойную направленность. Во-первых, блокада SH – групп белков и, как следствие, - инактивация ферментов, во – вторых, проникновение Pb в нервные и мышечные клетки, образование лактата свинца, затем фосфата свинца, которые создают клеточный барьер для проникновения ионов Ca<sup>2+</sup>.

Попадая в организм, свинец накапливается во многих органах и тканях, создавая депо: большая часть его накапливается в костях, вытесняя соли кальция из костной ткани; он депонируется в мышцах печени, почках, селезёнке, головном мозге, сердце и лимфатических узлах. Из депо свинец выделяется медленно, иногда в течение нескольких лет после прекращения контакта с ним.

Основными мишенями при воздействии свинца являются кроветворная, нервная и пищеварительная системы, а также почки. Свинцовая интоксикация может приводить к серьезным нарушениям здоровья, проявляющихся в частых головных болях, головокружениях, повышенной утомляемости, раздражительности, ухудшениях сна, гипотонии, а наиболее тяжелых случаях к параличам, умственной отсталости.

Неполноценное питание, дефицит в рационе кальция, фосфора, железа, пектинов, белков, увеличивает усвоение свинца а следовательно – его токсичность. Допустимая суточная доза (ДСД) свинца составляет 0,007 мг/кг; величина ПДК в питьевой воде – 0,05 мг/л.

Ртуть ( Hg ), в отличие от свинца, который попадает в организм человека по цепи питания от растительной пищи через печень и почки жвачных животных, в основном накапливается в организ-

мах рыб и моллюсков, а также в печени и почках млекопитающих. Так, в 1953 г. в Японии у 121 жителя побережья в бухте Минамата было обнаружено заболевание, сопровождающееся ломотой в суставах, нарушением слуха и зрения. Это заболевание, вошедшее в литературу под названием «болезнь Минамата», закончилось смертью почти для трети больных. Интенсивное расследование установило, что на ацетиленовом производстве ртутные отходы сбрасывались в реку, впадающую в бухту Минамата. Ртуть микробиологическим путём превращалась в метилртуть, которая через планктон, моллюсков и рыб в конце концов попадала к человеку. В этом цикле ртуть постепенно концентрировалась и в конце цепи, дойдя до человека, достигала токсичной концентрации. Клиническая картина связана с необратимыми изменениями в нервной системе вплоть до летальных исходов. Такого рода кумуляция возможна тогда, когда токсин поступает в организм быстрее, чем выводится из организма. Биологический период полувыведения ртути составляет для большинства тканей организма человека 70-80 дней.

Токсичность ртути зависит от вида ее соединений, которые по-разному всасываются, метаболизируются и выводятся из организма.

Наиболее токсичны алкилртутные соединения с короткой цепью – метилртуть, этилртуть, диметилртуть. Механизм токсичного действия ртути связан с ее взаимодействием с сульфгидрильными группами белков. Блокируя их, ртуть изменяет свойства или инактивирует ряд жизненно важных ферментов. Неорганические соединения ртути нарушают обмен аскорбиновой кислоты, пиридоксина, кальция меди, цинка, селена; органические – обмен белков, цистеина, аскорбиновой кислоты, токоферолов, железа, меди, марганца, селена. Защитным эффектом при воздействии ртути на организм человека обладают цинк и, особенно, селен. Предполагают, что защитное действие селена обусловлено деметилированием ртути и образованием нетоксичного соединения – селено – ртутного комплекса. О высокой токсичности ртути свидетельствуют и очень низкие значения ПДК: 0,0003 мг/м<sup>3</sup> в воздухе и 0,0005 мг/л в воде.

В организм человека ртуть поступает в наибольшей степени с рыбопродуктами (80 – 600 мкг/кг), в которых ее содержание может

многократно превышать ПДК. Мясо рыбы отличается наибольшей концентрацией ртути и ее соединений, поскольку активно аккумулирует их из воды и корма, в который входят различные гидробионты, богатые ртутью. Организм рыб способен синтезировать метилртуть, которая накапливается в печени. У некоторых рыб в мышцах содержится белок – металлотионеин, который с различными металлами, в том числе и с ртутью, образует комплексные соединения, способствуя тем самым накоплению ртути в организме и передаче ее по пищевым цепям.

Из других пищевых продуктов характерно содержание ртути: в продуктах животноводства: мясо, печень, почки, молоко, сливочное масло, яйца (от 2 до 20 мкг/кг); в съедобных частях сельскохозяйственных растений: овощи, фрукты, бобовые, зерновые в шляпочных грибах (6-447 мкг/кг), причем в отличие от растений в грибах может синтезироваться метилртуть. При варке рыбы и мяса концентрация ртути в них снижается, при аналогичной обработке грибов остается неизменной. Это различие объясняется тем, что в грибах ртуть связана с аминокруппами азотсодержащих соединений, в рыбе и мясе – с серосодержащими аминокислотами

Кадмий ( Cd ) попадает в цепь питания за счёт того, что он может замещать цинк в цинкосодержащих ферментах (гидроксилазах). После этого фермент становится неактивным, а организмы, в которые попал кадмий, могут служить пищей для других организмов, таким образом кадмий внедряется в цепь питания. Растения и грибы поглощают до 70% кадмия из почвы и 30% из воздуха. Кадмий попадает в организм человека с растительной, мясной (потроха) пищей и съедобными грибами. Содержание кадмия (в мкг/кг) в различных продуктах следующее. Растительные продукты: зерновые – 28-95; горох – 15–19; картофель – 12–50; капуста – 2–26; фрукты – 9–42; грибы – 100–500; в продуктах животноводства: молоко – 2,4; творог – 6,0; яйца – 23-250.

Установлено, что приблизительно 80 % кадмия поступает в организм человека с пищей, 20 % - через легкие из атмосферы и при курении. С рационом взрослый человек получает до 150 мкг/кг и выше кадмия в сутки. В одной сигарете содержится 1,5 – 2,0 мкг Cd.

Воздействие кадмия на организм приводит к нарушению работы почек и вызывает необратимые изменения в скелете. Кадмий представляет собой один из самых опасных токсикантов среды. Он опасен в любой форме – доза 30–40 мг может оказаться смертельной. Однажды поглощённое количество кадмия выводится из человеческого организма чрезвычайно медленно (0,1% в сутки), легко может произойти хроническое отравление организма.

Механизм токсического действия кадмия связан с блокадой сульфгидрильных групп белков; кроме того он является антагонистом цинка, кобальта, селена, ингибирует активность ферментов, содержащих указанные металлы. Известна способность кадмия нарушать обмен железа и кальция. Все это может привести к широкому спектру заболеваний: гипертоническая болезнь, анемия, ишемическая болезнь сердца, почечная недостаточность и другие. Отмечены канцерогенный, мутагенный и тератогенный эффекты кадмия. По рекомендациям ВОЗ допустимая суточная доза (ДСД) кадмия – 1 мкг/кг массы тела.

Самые ранние симптомы – поражение почек, нервной системы, половых органов. Позднее возникают острые костные боли в спине и ногах. Типично также нарушение функции лёгких. Болезнь, возникающая при отравлении кадмием называется итаи-итаи, выражается в болезненном скручивании костей, анемии и почечной недостаточности.

Аккумуляцию кадмия в организме тормозит достаточное количество железа в крови, а большие дозы витамина Д действуют как противоядие при отравлении кадмием. Для кадмия период полувыведения составляет более 10 лет, поэтому даже следам кадмия, если они систематически попадают в организм следует уделять самое серьёзное внимание.

Большое значение в профилактике интоксикации кадмием имеет правильное питание (включение в рацион белков, богатых серосодержащими аминокислотами, аскорбиновой кислоты, железа, цинка, селена, кальция), контроль за содержанием кадмия и исключение из рациона продуктов, богатых кадмием.

Мышьяк (As) является не менее опасным. Помимо острого отравления, характеризующегося появлением металлического вкуса во рту, рвотой, сильными болями в животе, развитием острой сер-

дечно-сосудистой и почечной недостаточности и появлением судорог, возможны хронические интоксикации. Так, потребление воды, содержащей более 0,1 мг/л мышьяка, вызывает гиперпигментацию, кератоз и даже рак кожи.

Нормальный уровень содержания мышьяка в продуктах питания не должен превышать 1 мг/кг. Так, например, фоновое содержание мышьяка (мг/кг): в овощах и фруктах 0,01-0,2; в зерновых 0,006-1,2; в говядине 0,005-0,05; в печени 2,0; яйцах 0,003-0,03.

Повышенное содержание мышьяка отмечается в рыбе и других гидробионтах, в частности в ракообразных и моллюсках. По данным FAO/ВОЗ, в организм человека с суточным рационом поступает в среднем 0,05 – 0,45 мг мышьяка. ДСД – 0,05 мг/кг массы тела. В зависимости от дозы мышьяк может вызывать острое и хроническое отравление. Разовая доза мышьяка 30 мг – смертельна для человека. Механизм токсического действия мышьяка связан с блокированием SH – групп белков и ферментов, выполняющих в организме самые разнообразные функции.

Несмотря на единообразные первичные условия протекания биохимических процессов, различные тяжёлые металлы оказывают разное действие на организм, вызывая те или иные симптомы заболеваний, что в первую очередь связано с различиями в характере распределения отдельных металлов в организме. При этом избирательно повреждаются различные органы и ткани. Так, например, кадмий преимущественно отлагается в костях, метилртуть – в клетках нервной системы, хром (VI) блокирует многие ферменты печени. Наряду с этими предпочтительными органами воздействия присутствие тяжёлых металлов можно установить и во многих других тканях. У растений устойчивость к действию тяжёлых металлов выше, чем у людей и животных. У растений тяжёлые металлы могут отлагаться в клеточных стенках (целлюлоза) или в клеточных вакуолях. В этих случаях тяжёлые металлы становятся физиологически неактивными.

#### *Радионуклиды.*

Источники поступления радиоактивных элементов в окружающую среду м.б. естественными и антропогенными.



Рисунок 2.2.6. Источники поступления радионуклидов в организм человека

В растительной пище особенно часто можно встретить Sr-89, Sr-90, I-131, Cs-137, Ba-140, K-40, C-14, H-3 (тритий). Принципиально все радионуклиды могут быть усвоены различными организмами и таким образом попасть в продукты питания. Перечисленные радионуклиды либо вступают в прочное взаимодействие с органическими соединениями, либо заменяют элементы в клетках, выполняя ту же функциональную роль. Для долгоживущих радионуклидов устанавливается постоянная концентрация в живых организмах.

Среди естественных радионуклидов первенствующая роль (около 90% суммарной активности) принадлежит K-40, который составляет определённый процент в продуктах, содержащих калий. Обычно он попадает в организм с растительной пищей или с молоком (содержание калия составляет 1,4 г в 1 л). Остающиеся 10% активности радионуклидов естественного происхождения попадают на долю C-14, который содержится во всех органических соединениях, а также на радионуклиды некоторых других элементов.

Среди радионуклидов антропогенного происхождения главную роль играют Sr-90, I-131, Cs-137. После аварии на Чернобыль-

ской АЭС (апрель 1986 г) прежде всего было обнаружено сильное загрязнение радионуклидом I-131 – источник  $\beta$ - и  $\alpha$  - излучений. Период полураспада у него составляет 8 дней, однако его физиологическое действие на человека продолжается в течение 60 дней. Радиоактивный йод попадает в организм человека вместе со свежим молоком, свежими овощами и яйцами. Попавший в организм йод накапливается в щитовидной железе, загрязняя её в более значительной степени, чем остальные органы.

Значительно дольше проявляется действие на окружающую среду  $\alpha$  - излучателей Cs-137 и Sr-90 с периодом полураспада 30 и 28 лет соответственно. Физиологическое действие цезия сходно с действием калия, поэтому он быстро циркулирует по пищевым цепям. После сорбции корнями элемент распределяется между всеми частями растения. Радиоактивный цезий накапливается и некоторыми видами грибов (в том числе, белыми грибами). В организм человека цезий попадает главным образом с молочными и мясными продуктами, а также с хлебом. В кишечнике цезий почти полностью десорбируется. Для части, отложившейся в мышечных тканях, характерен биологический период полувыведения 50-200 дней, у детей в возрасте 6-16 лет 46-57 дней, у новорождённых – 10 дней. При повторном поступлении радиоактивный цезий накапливается в организме, причём поражение может достигнуть значительных размеров, поскольку, хотя  $\alpha$  - излучение действует на ткани только на глубину нескольких миллиметров, его ионизирующая способность значительно больше, чем у рентгеновских лучей.

Имея биологический период полувыведения около 50 лет, Sr-90 значительно дольше удерживается в организме. Биологическое поведение стронция сходно с поведением его химического аналога кальция. В организм человека Sr-90 попадает преимущественно с растительной пищей, молочными продуктами и яйцами. Поскольку Sr-90 вместе с кальцием отлагается главным образом в костях, то основная нагрузка при поражении организма приходится на костный мозг, ответственный за работу кровеносной системы. В первую очередь Sr-90 (вернее Sr-90/Y-90) вызывает лейкемию. Наличие в организме паров Sr-90/Y-90 может вызвать поражение половых желез, гипофиза и поджелудочной железы.

Хлебопродукты являются ведущим поставщиком радионуклидов в организм – от одной трети до половины их общего поступления. На втором месте по значимости стоит молоко, на третьем – картофель, овощи и фрукты, затем мясо, рыба, яйца.

Мало радиоактивных веществ попадает в рацион с пищевыми продуктами морского происхождения, так как из-за высокой минерализации морской воды продукты моря очень слабо загрязнены стронцием и цезием. По-другому обстоит ситуация с рыбой пресноводных водоёмов, особенно северных районов, где воды поверхностных водоёмов слабо минерализованы. Здесь накопление радионуклидов у рыб разных пород даже в одном и том же водоёме могут различаться в 2-3 раза. Для хищных рыб (щука, окунь и др.) характерны минимальные показатели накопления стронция-90 и максимальные – цезия-137. Растительные рыбы (каarp, карась и др.) наоборот накапливают стронция больше, а цезия в несколько раз меньше, чем хищники. На накопление радионуклидов в тканях рыб влияет тепловое загрязнение водоёмов – при повышении температуры водоемов, повышается уровень накопления.

. В связи с длительным воздействием, даже самые малые дозы способны вызывать в клетках организма изменения, приводящие к генетическим нарушениям, злокачественным новообразованиям и разнообразным расстройствам обменных процессов организма, его пищеварительных, кроветворных и других функций. Могут быть другие неприятные последствия: ослабление сексуальной потребности, нарушение жизнеспособности потомства, раннее старение, уменьшение продолжительности жизни.

Некоторые вещества обладают профилактическим радиозащитным действием или способностью связывать и выводить из организма радионуклиды. К ним относятся полисахариды (пектины – полисахариды, хорошо заметные в варенье или желе, приготовленных из плодов; декстрин), фенольные и фитиновые соединения (прополис, в составе которого есть фенольные компоненты; мандарины, черноплодная рябина, облепиха, боярышник, пустырник, бессмертник, солодка), галлаты, серотонин, этиловый спирт, некоторые жирные кислоты, микроэлементы, витамины (в первую очередь это относится к витаминам группы В и С), ферменты, гормоны.



Существуют растения и плоды, не накапливающие радиоактивные элементы. К ним относится топинамбур.

#### *Пищевые добавки*

Консерванты: диоксид серы, бензойная и сорбиновая кислоты, пероксид водорода, гексаметилентетрамин и др.

Антиокислители: синтетические соединения бутилоксианизола (БОА) и бутилокситолуола (БОТ).

Эмульгаторы: моно- и диглицериды жирных кислот (Т-1);

Стабилизаторы для кондитерских изделий (в частности для мороженого): агар, агароид (фурцералан), альгинат натрия

Загустители пищевых веществ, кроме агара, агароида, альгината натрия, целлюлоза, желатин, пектин, метилцеллюлоза;

Вкусовые вещества: заменители сахара. В диетическом питании-сорбит и ксилит;

Красители.

Таблица 2.2.1. Классификация пищевых добавок

Шифр	Вид
E100-E182	Красители
E200-E299	Консерванты
E300-E399	Антиокислители
E400-E499	Стабилизаторы
E500-E599	Эмульгаторы
E600-E699	Вкусовые вещества
E700-E899	Этих добавок не существует (номера зарезервированы)
E900-E999	Глазирующие и др.

#### *Лекарственные препараты*

Основные виды лекарственных препаратов в продуктах питания:

Антибиотики (подавляющие рост живых клеток);

Гормоны (регулирующее влияние на обмен веществ и физиологические функции);

Сульфаниламиды(противомикробные средства) ;

Нитрофураны (противомикробные средства).

Эти вещества могут вызывать аллергические реакции, дисбактериоз, подавлять ферменты, некоторые обладают мутагенным и канцерогенным действием.

### *Микотоксины*

В настоящее время известно уже более 300 таких соединений, принадлежащих к 25 различным типам и продуцируемых примерно 350 видами плесеней. В небольших дозах микотоксины оказывают разнообразные токсические эффекты на людей и животных, приводят к дегенерации печени и карциноме.

Химическое строение и биологическая активность микотоксинов чрезвычайно разнообразны. Они не представляют собой некую единую в химическом отношении группу. С практической точки зрения наибольший интерес представляют вещества, продуцируемые микроскопическими грибами, способные заражать пищевые продукты человека и животных. К таковым относятся, в частности, некоторые эрготоксины, продуцируемые грибами группы *Claviceps* (спорынья, маточные рожки), афлатоксины (B1, B2, G1, G2) и близкие им соединения, выделяемые грибами группы *Aspergillus*, трихотеценовые микотоксины (более 40 наименований), продуцируемые несколькими родами грибов, преимущественно *Fusarium*, охратоксины (B, C), патулин и др.

Микотоксины представляют собой вторичные метаболиты микроскопических (плесневых) грибов (аспергиллус, пенициллиум, фузариум).

Идентифицировано и изучено более 120 микотоксинов. К наиболее распространенным в продуктах питания высокотоксичным принадлежат: афлатоксины, стеригматоцистин, охратоксин, патулин, исландитоксин, зеараленон, рубратоксин, цитриовиридин и др.

Афлатоксины насчитывают около 20 соединений  
Последствия действия афлатоксинов:

острая и хроническая интоксикация,  
отдаленные эффекты, в том числе гонадотоксическое, эмбриотоксическое, тератогенное (генные и хромосомные мутации)  
канцерогенное действие.

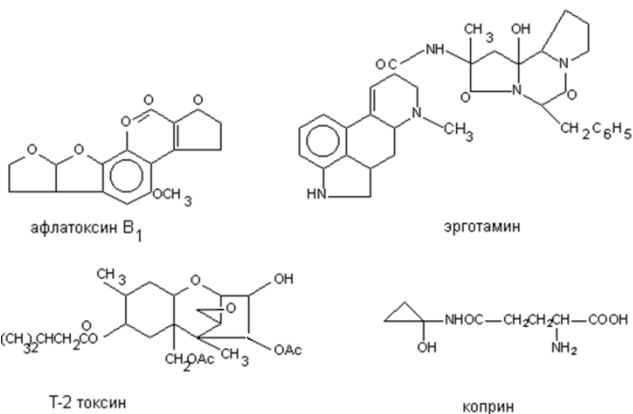


Рисунок 2.2.7. Структура некоторых микотоксинов

### *Токсиканты при обработке пищевых продуктов*

При промышленном изготовлении пищевых продуктов в основные продукты вносят различные добавки, а при кулинарных процессах (жарение, варка, сушка и п.) происходят химические превращения веществ, в ходе которых образуются новые соединения.

При нагревании жиров образуются токсичные вещества, что было установлено в опытах на животных. При жарке продуктов при температуре примерно 160 °С происходит множество различных реакций, которые трудно перечислить в виду их сложности. В этих реакциях участвуют и жирные кислоты с образованием летучих альдегидов, наблюдаются реакции полимеризации, образование канцерогенного бенз(а)пирена.

При копчении и поджаривании мяса, рыбы образуются полициклические углеводороды, в т. ч. и бензапирен. Следует отметить, что бенз(а)пирен помимо канцерогенного действия оказывает мутагенное и тератогенное (искажение гена) действие. При попадании в организм полициклические углеводороды под действием ферментов образуют эпоксисоединение, реагирующее с гуанином, что препятствует синтезу ДНК, вызывает нарушения или приводит к возникновению мутаций, способствующих развитию раковых заболеваний. Все полициклические соединения имеют углубления в

структуре молекулы, так называемую «Вау»-область, характерную для многих канцерогенных веществ.

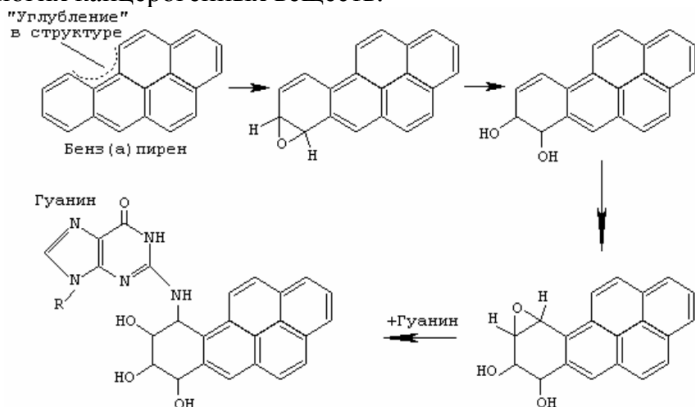


Рисунок 2.2.7.Метаболическое превращение бенз(а)пирена и его взаимодействие с гуанином.

При обработке мяса или рыбы, а также при изготовлении сыра могут образовываться нитрозамины, если одновременно с процессом приготовления пищевых продуктов в кислой среде находятся нитраты. Мясные продукты и колбасы могут содержать от 0,5 до 15 мкг/кг нитрозаминов. Ежедневно в организм с пищей поступает 0,1-1 мкг нитрозаминов. К этому надо добавить то неопределённое количество, которое образуется непосредственно в пищеварительном тракте.

При изготовлении вин образуются высшие спирты. В то время как пропиловые спирты в общем безвредны для человека, амиловые спирты (пентанола) вызывают головную боль и угнетающе действуют на нервную систему в меньших концентрациях, чем этанол. Наряду с состоянием возбуждения и бессонницей могут наблюдаться цветные галлюцинации. Амиловые спирты удаляются из крови только через 15-30 часов. С ростом молекулярной массы растёт растворимость спиртов в жирах и их кумуляция (накопление) в мозге, одновременно замедляется их выведение из организма. При выдержке вин в них образуются амилвалерианат, амилацетат, амилбутират, различные альдегиды и сложные эфиры валерьяновой кислоты, которые не только придают винам аромат, но и

усиливают их последствие, которое выражается в головокружении, приливе крови к голове и сердцебиении. Амиловые спирты в больших количествах (до 50 мг на 100 л) содержатся в коньяках, наливках и других высоко-ароматизированных алкогольных напитках. Этанол в больших количествах также наносит значительный вред здоровью. Концентрация этанола в крови 1,4 промилле соответствуют острому отравлению, 4-5 промилле приводят к летальному исходу. В меньших концентрациях этанол подавляет активность нейронов, действуя как угнетающе, так и возбуждающе на центральную нервную систему. При систематическом употреблении наблюдаются ожирение и цирроз печени с необратимыми нарушениями обмена веществ, заканчивающимися летальным исходом. У людей, потребляющих большие количества алкоголя, обнаруживается дефицит незаменимых веществ. Примером могут служить тяжелые формы недостаточности витаминов у алкоголиков: алкогольные формы полиневрита, пеллагры, бери-бери и т.п., а также гипогликемия, т.к. этанол блокирует синтез глюкозы из лактата и аминокислот.

Кофе содержит алкалоиды: кофеин, теofilлин и теобромин. Больше всего в нём кофеина. Допустимая разовая доза кофеина – 0,1 г. Это пограничная доза между действующей на мозг (0,05 г) и сильно возбуждающей сердце (0,2 г), а 0,3 г уже вызывает отравление организма. В умеренных дозах кофеин повышает умственную работоспособность, улучшает настроение, снимает сонливость и усталость (недаром турки свои кофейни называли «школами мудрецов», а англичане – «дешёвыми университетами»). Людям с сильным типом нервной системы, спокойным и уравновешенным это полезно. Примерно три чайные ложки без верха молотого кофе содержат допустимую дозу кофеина (0,07-0,15 г), т. к. в отвар его перейдёт 0,05-0,1 г. Растворимый кофе содержит алкалоидов в несколько раз больше, поэтому доза его 0,5 чайной ложки на чашку. Какао содержит до 0,05 г, стакан пепси- и кока-колы – 0,015-0,03 г. Кофеин, содержащийся в кофе, активизирует выделение из организма кальция, магния, натрия, ряда других элементов, увеличивая тем самым потребность в них

Чай содержит кофеина больше, чем кофе (2-3,3 %), но для заварки чая берут меньше, поэтому и его концентрация много

меньше. Ограничить потребление крепкого чая следует при развитии атеросклерозе, стенокардии, коронарной недостаточности, гипертонии. Исключать из рациона чай следует при гастритах с повышенной кислотностью и язвенной болезни. Вторым биологически активным веществом чая являются дубильные вещества – чайные танины. Они придают чаю вязущий вкус, красно-коричневую или золотистую окраску, улучшают пищеварение. К дубильным веществам относятся и чайные катехины – вещества, обладающие свойствами витамина Р, укрепляющие стенки кровеносных сосудов, снижающие их проницаемость. Танины хорошо растворяются в горячей воде и плохо в холодной. С солями железа танины образуют нерастворимые вещества чёрного цвета, поэтому нельзя заваривать чай водой, содержащей железо, или в железных чайниках. Аромат чая обусловлен содержанием летучих эфирных масел. Они накапливаются в листьях чайного куста в процессе их обработки – ферментации. Вещества эти легко испаряются, поэтому нельзя кипятить чайную заварку и не следует её долго хранить горячей. Чай содержит витамины: С, В1, В2, Р, РР, пантотеновую кислоту и др. Значительная часть витаминов переходит в заварку и хорошо сохраняется.

### ***Количественная характеристика токсичности контаминантов***

Количественная характеристика токсичности веществ достаточно сложна и требует многостороннего подхода. Судить о ней приходится по результатам воздействия веществ на живой организм, для которого характерна индивидуальная реакция, индивидуальная вариабельность, поскольку в группе испытуемых животных всегда присутствуют более или менее восприимчивые к действию изучаемого токсина индивидуумы.

Существуют две основные характеристики токсичности – ЛД<sub>50</sub> и ЛД<sub>100</sub>.

ЛД – аббревиатура летальной дозы, т.е. дозы вызывающей при однократном введении гибель 50% или 100% экспериментальных животных. Дозу обычно определяют в размерности концентрации. Принята следующая классификация веществ по признаку острой токсичности (ЛД<sub>50</sub> для крысы при пероральном введении, мг/кг):

Чрезвычайно токсичные .....	менее 5
Высокотоксичные .....	5 –50
Умеренно токсичные .....	50 –500
Малотоксичные .....	500 – 5000
Практически нетоксичные .....	5000 – 15000
Практически безвредные .....	более 15000

Величина  $t_{1/2}$  характеризует время полувыведения токсина и продуктов его превращения из организма. Для разных токсинов оно может составлять от нескольких часов до нескольких десятков лет.

На основе токсических критериев (с точки зрения гигиены питания) международными организациями – ВОЗ, ФАО и др., а также органами здравоохранения отдельных государств приняты следующие базисные (основные) показатели: ПДК, ДСД и ДСП.

*ПДК* – это такие концентрации, которые при ежедневном воздействии в течение сколь угодно длительного времени не могут вызывать заболеваний или отклонений в состоянии здоровья, обнаруживаемых современными методами исследований, в жизни настоящего и последующего поколений.

*ДСД (допустимая суточная доза)* – ежедневное поступление вещества, которое не оказывает негативного влияния на здоровье человека в течение всей жизни.

*ДСП (допустимое суточное потребление)* – величина, рассчитываемая как произведение ДСД на среднюю величину массы тела (60 кг).

## **Практическая работа № 6. Токсиканты в продуктах питания**

Изучение источников, структуры, токсического действия токсикантов в продуктах питания является актуальным для понимания биохимических процессов организма, развития патологии и методов снижения негативного воздействия их на организм..

**6.1. Цель работы:** изучить источники, виды, токсическое действие на организм человека токсикантов в продуктах питания.

**6.2. Порядок выполнения работы:**

1. изучить теоретическую часть, оформить табл. 6.П.1.

Таблица 6.П.1.Токсиканты в продуктах питания

Группа токсикантов	Примеры	Источник	Токсическое действие	Снижение токсического действия

2.ответить на контрольные вопросы

3. выполнить практическую часть;

4. оформить отчет.

### 6.3.Практическая часть.

Задание 1.

Сопоставьте следующие пары продуктов питания, добытых в одном месте:

а) ягоды, грибы; б) плотва, щука (или окунь) в)морковь, свекла. Какие загрязняющие вещества возможны в данных продуктах? Результаты занести в табл.6.П.2. В каких из них концентрация загрязняющих веществ, скорей всего, будет более высокой? Почему?

Таблица 6.П.2. Результаты расчета

	токсиканты	ягоды,	грибы	плотва	щука	морковь	свекла.
	ТМ						
	Нитраты						
	Пестициды						
	ПАУ						
	Диоксины						
	радионуклиды						
Выводы, меры по снижению							

Задание2

Допустимая суточная доза нитратов для человека – 5 мг/кг в сутки. ПДК для питьевой воды – 45 мг/л.

Различные растения в неодинаковой степени накапливают нитраты

- зеленые листовые овощи (салат, петрушка, щавель) – до3000 мг/кг;



- свекла – до 1400 мг/кг; - морковь и картофель – до 250 мг/кг; - кабачки – до 400 мг/кг; - капуста – до 900 мг/кг; - огурцы – до 150 мг/кг.

а)•Допустим, что дневной рацион человека помимо других продуктов включал овощи: морковь (сырую) – 300 г, свеклу (отварную) – 300 г, огурцы – 500 г. •Может ли в этом случае быть превышена допустимая норма нитратов? Табл.6.П.3.

б)•Некоторые поклонники вегетарианства и сыроедения рекомендуют съедать до 1,5 кг сырых овощей в день. Чем они рискуют? Какие требования к растительным продуктам следует предъявлять в этом случае? Расчеты представить в табл. 6.П.3.

Таблица 6.П.3. Результаты расчета

задание	Содержание нитратов, мг					
	а		б		г	
продукт	Масса пр-та, г	Масса нитратов, мг	Масса пр-та, г	Масса нитратов, мг	Продукты по убыванию накопления нитратов	Части продукта с max содержанием нитратов
Салат			200			
Морковь	300сырая		250			
Свекла	300отв		250			
Картофель			250			
огурец	500		250			
Кабачок			200			
Капуста			100			
Итого	1100		1500			
норма						
превышение						

Допустимо ли проводить подкормку растений азотистыми удобрениями незадолго до уборки урожая? Почему?

Задание 3.

1).среднесуточная ПДК бензапирена в воздухе населенных мест составляет всего лишь  $1 \cdot 10^{-6}$  мг/м<sup>3</sup>, 2.)ПДК для воздуха рабочей зоны –  $150 \cdot 10^{-6}$  мг/м<sup>3</sup>.

3).на перекрестках с интенсивным движением концентрация бенз(а)пирена достигает  $20 \cdot 10^{-6}$  мг/м<sup>3</sup>

4). при жарке 1 кг мяса в воздух попадает  $190 \cdot 10^{-6}$  мг этого вещества,

5). 100 г полукопченой колбасы содержит до  $5 \cdot 10^{-6}$  мг, окорока – до  $15 \cdot 10^{-6}$  мг,

6). с одной сигаретой человек выдыхает до  $80 \cdot 10^{-6}$  мг бенз(а)пирена.

7) максимальное суточное поступление бензапирена для человека 60кг- 0,24 мкг

•а) Оцените объем кухни в Вашем доме. Какая концентрация бенз(а)пирена может быть на кухне при жарке 1 кг мяса, выкуривании 2-х сигарет? Какие меры следует предпринять, чтобы уменьшить концентрацию?

•б) Сопоставьте ориентировочно канцерогенную опасность, связанную с поступлением бенз(а)пирена в организм при питании (потреблении 200г копченых продуктов в день), курении 10 сигарет в день и пребывании на перекрестке с интенсивным движением в течении 1 часа (объем суточного поступления воздуха в легкие 1 человека – 15м<sup>3</sup>).

в) Рассчитайте объем кухни

г) Рассчитайте максимальное допустимое суточное поступление бензапирена для человека вашей массы. Результаты расчетов занести в табл. 6.П.4.

Таблица 6.П.4. Результаты расчета

	задание	Масса БП, мг	Концентрация БП, мг/м <sup>3</sup>	Сравнение с суточной нормой поступления	Выводы, меры по уменьшению
а	Жарка 1 кг мяса				
	Выкуривание 2 сигарет				
б	200г копч. продуктов				
	Выкуривание 10сигарет				
	Пребывание на перекрестке 1 час				

в) Какие виды кулинарной обработки продуктов более предпочтительны во избежание канцерогенной опасности?

Задание 4

•а) Могут ли сточные воды, поступающие из вашей квартиры, каким-либо образом повлиять на качество воды, набираемой вами из под крана? Каким образом?

•б) Каким образом хлорорганические соединения могут оказаться в питьевой воде?

•в) На станции водоподготовки вода в соответствии с ГОСТом доводится до качества питьевой, т.е. ее можно пить без ущерба здоровью. Следует ли кипятить ее дома? Почему?

Задание 5

а) В каких продуктах может быть обнаружен ДДТ, где содержание ДДТ будет наибольшим, почему.

Продукты: мясо свиное и говяжье, почки и печень свиные и говяжьи, форель и щука, яйца, хлеб, капуста, зерно

в) Какие последствия у человека может вызвать употребление в пищу продуктов с повышенным содержанием ДДТ

г) Меры по снижению содержания пестицидов в продуктах питания

#### **6.4 Контрольные вопросы**

1. Токсические вещества в окружающей среде. Основные понятия экотоксикологии.
2. Характеристика основных загрязнителей окружающей среды.
3. Основные пути загрязнения продуктов питания и продовольственного сырья
4. Основные контаминанты в продуктах питания
5. Количественная характеристика токсичности контаминантов
6. Характеристика основных токсикантов в продуктах питания
7. Токсические вещества, образующиеся в процессе обработки продуктов питания.

## 2.3. Основные параметры токсикометрии

Основные показатели токсичности ядов:  $DL_{100}$ ,  $DL_{50}$ ,  $CL_{100}$ ,  $CL_{50}$ . ПДК. ОБУВ. Пороговая доза вредного вещества. Классификация отравлений: острые, профессиональные, хронические.

Раздел токсикологии, в рамках которого оценивается токсичность, называется “токсикометрия”.

Токсикометрия токсичных соединений включает большой объем исследований, обязательными из которых являются установление смертельных исходов, выявление и количественная характеристика кумулятивных свойств, изучение кожно-раздражающего, резорбтивного, сенсibiliзирующего действия, хронического воздействия на организм с учетом отдаленных эффектов.

Измерение токсичности означает определение количества вещества, действуя в котором оно вызывают различные формы токсического процесса.

В процессе токсикометрических исследований определяют токсические дозы, токсические концентрации действующая в которых вещества нарушают работоспособность, вызывают заболевание или смерть.

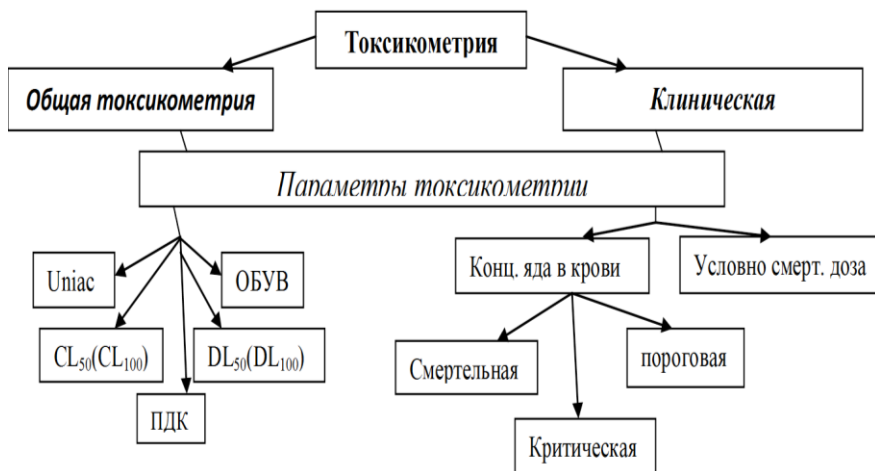


Рисунок 2.3.1. Основные параметры токсикометрии

**Токсическая доза (D)** - количество вещества, попавшее во внутренние среды организма и вызвавшее токсический эффект.

Токсическая доза выражается в единицах массы токсиканта на единицу массы организма (мг/кг).

**Токсическая концентрация (С)** - количество вещества, находящееся в единице объема (массы) некоего объекта окружающей среды (воды, воздуха, почвы), при контакте с которым развивается токсический эффект.

Токсическая концентрация выражается в единицах массы токсиканта на единицу объема среды (воздуха, воды) - (мг/л; мг/м<sup>3</sup>) или единицу массы среды (почвы, продовольствия) - (мг/кг).

Все параметры токсикометрии можно разделить на две группы: **первичные (экспериментальные) и вторичные (производные)**

Таблица 2.3.1. Параметры токсиметрии

Экспериментальные показатели	Производные показатели
Смертельные дозы или концентрации: CL50, CL16, CL84, DL50 и др.	Зона смертельного действия
Коэффициент межвидовой чувствительности (КВЧ)	Зона острого действия $Z_{ac} = CL_{50} / Lim_{ac}$
Порог острого интегрального действия $Lim_{ac}^{(integr)}$	Зона специфического действия $Z_{sp} = Lim_{integr} / Lim_{sp}$
Порог избирательного (патогенетического действия) $Lim_{acsp}$	
Коэффициент кумуляции $C_{cum}$	
Порог хронического действия $Lim_{ch}^{(integr)}$	Зона хронического действия $ch$
Порог отдаленных эффектов $Lim_{ch}^{sp}$	Зона биологического действия $Z = CL_{50} / Lim_{ch}^{biol}$
Безопасные уровни воздействия ОБУВ, ПДК, ДОК и др.	Коэффициент запаса $I_s = Lim_{ch} / ПДК$

*Категории токсических доз, концентраций*

Смертельная: характеризуется величиной летальной дозы (концентрации) – LD (LC);

Непереносимая: характеризуется величиной дозы (концентрации), вызывающей существенное нарушение дееспособности – ID (IC);

Пороговая: характеризуется дозой (концентрацией), вызывающей начальные проявления действия токсиканта -  $Lim D$  ( $Lim C$ ).

Эффективная - доза ( $ED$ ), ( $EC$  концентрация) вещества, вызывающая любое, оцениваемое исследователем неблагоприятное действие.

Среднесмертельная (смертельная доза) - вызывает гибель 50% (100%) подопытных животных при определенном способе введения внутрь (перорально, на кожу и т.д. кроме ингаляционного) в течении двух недель последующего наблюдения. Обозначается  $DL50$  ( $DL100$ ), размерность –  $мг/кг.$ , в частях на миллион.

$CL50$  ( $CL100$ ) – концентрация химического вещества, вызывающая гибель 50%(100%) подопытных животных при ингаляционном (2-4 часовом) воздействии в течении 2-х недель последующего наблюдения ( $мг/м^3$ );

Обозначается  $CL_{50}$  ( $CL_{100}$ ), размерность –  $мг/м^3$ ,  $мг/л.$ , в частях на миллион

Под токсичностью, как мерой несовместимости химического вещества с жизнью биологического объекта, понимают величину обратную абсолютному значению средней смертельной дозы ( $1 / DL50$ ) или концентрации ( $1 / CL50$ ).

Максимально переносимая доза ( $DL0$ ,  $CL0$ ) – наибольшее количество вредного вещества, введение которого в организм не вызывает гибель животных.

Показатель – КВИО (коэффициент возможности ингаляционного отравления) представляет собой отношение концентрации насыщенных паров вещества в воздухе при  $20^{\circ}C$  к средней смертельной концентрации вещества для мышей (при 2-х часовой экспозиции и 2-х недельном сроке наблюдения).

Чем ниже смертельная концентрация, тем большее значение имеет КВИО. Этот коэффициент должен приниматься во внимание при установлении величины ПДК.

Униас-Порог однократного острого действия токсического вещества – минимальная пороговая доза, вызывающая изменения показателей жизнедеятельности организма, выходящие за пределы приспособляемости физиологических реакций.

вайт гибель животных.

ПДК – это предельно допустимая концентрация вещества, выраженная в мг на 1 м<sup>3</sup> воздуха (мг/м<sup>3</sup>). Под ПДК понимают такую концентрацию токсического вещества, при воздействии которой на организм человека периодически (или в течение всей жизни) прямо (или опосредованно через экологические системы) не возникает заболеваний (в том числе скрытых или временно компенсированных).

Для установления ПДК используют расчетные методы, результаты биологических экспериментов, а также материалы динамических наблюдений за состоянием здоровья лиц, подвергшихся воздействию вредных веществ. В последнее время широко используются методы компьютерного моделирования, предсказания биологической активности новых веществ, биотестирование на различных объектах.

ОБУВ – это ориентировочный безопасный уровень воздействия вещества. Выражается в мг на 1 м<sup>3</sup> воздуха (мг/м<sup>3</sup>).

*Клинические параметры:*

условная смертельная доза (минимальная доза токсиканта, вызывающая смерть человека при однократном воздействии (мг/кг));

пороговая концентрация ядов в крови (концентрация яда в крови, при которой обнаруживаются первые симптомы отравления (мг/мл));

критическая концентрация (концентрация яда в крови, соответствующая развернутой клинической картине отравлений (мг/мл));

смертельная концентрация (концентрация яда в крови, при которой обычно наблюдается смертельный исход (мг/мл)).

В токсикологии пороговым воздействием называют такое воздействие химического агента, которое вызывает наименьший вредный эффект.

Основой для установления безопасных уровней содержания химических веществ в различных объектах окружающей среды является концепция пороговости вредного действия ядов, определяющая, что для каждого химического вещества, вызывающего те или иные неблагоприятные эффекты в организме, существуют дозы (концентрации), при которых изменения функций организма будут минимальными (пороговыми). Пороговость всех типов действия – ведущий принцип гигиены и профилактической токсикологии.

**Пороговые дозы и концентрации** служат для количественного сравнения токсичности вещества на относительно низком уровне.

Пороговая доза вещества зависит от:

- природы вещества;
- объекта воздействия;
- способа введения вещества;
- длительности воздействия;
- исследуемой функции или показателя функционального состояния организма.

**Порог токсического действия** (однократного и хронического) – это минимальная концентрация (доза) вещества в объекте ОС, при воздействии которой в организме возникают изменения, выходящие за пределы физиологических приспособительных реакций, или скрытая патология.

*Порог однократного действия* обозначается символом  $Limac$ ,

*Порог хронического действия* символом  $Limch$ . – минимальная доза вещества, вызывающая изменение отдельных органов и систем организма, которые выходят за пределы приспособительных физиологических реакций в условиях хронического воздействия

*Порог специфического* (избирательного) действия, под которым понимают минимальную концентрацию (дозу), вызывающую изменение биологических функций отдельных органов или систем организма, которые выходят за пределы приспособительных физиологических реакций. Его обозначают символом ( $Limsp$ ).

*Порог острого интегрального действия* ( $Limac\ int$ ) – минимальная доза, вызывающая изменение биологических показателей на уровне целостного организма, которые выходят за пределы приспособительных физиологических реакций.

*Порог общетоксического хронического действия* ( $Limohint$ ) – минимальная доза вещества, при воздействии которой в течение четырех часов по пять раз в неделю на протяжении не менее четырех месяцев возникают изменения, выходящие за пределы физиологических приспособительных реакций.

Однако наиболее статистически значимыми в характеристике токсичности ядов по смертельному эффекту являются параметры  $CL_{50}$  и  $DL_{50}$ .



При изучении токсичности неизвестного вещества обычно исследуют несколько функций организма с целью нахождения наиболее чувствительной и определяющей наименьшую дозу порогового воздействия.

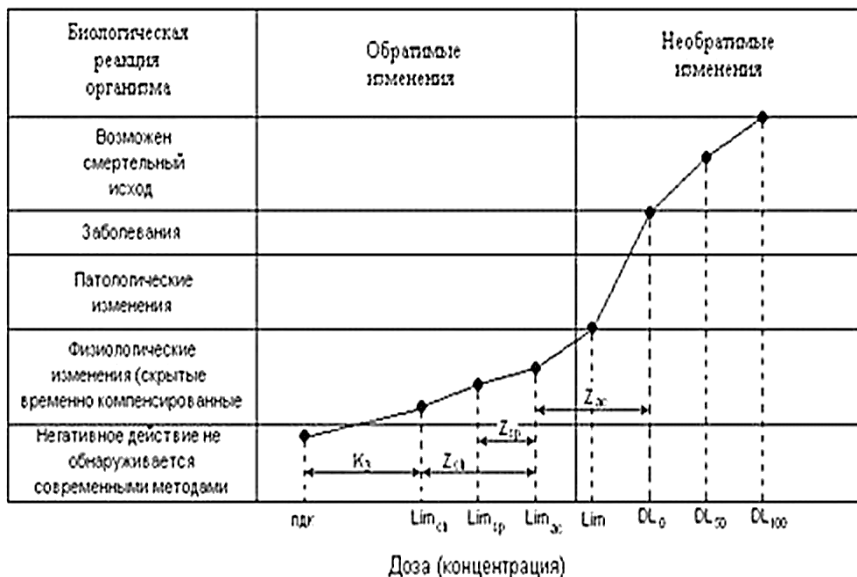


Рисунок 2.3.2. Зависимость реакции организма от дозы (концентрации) токсиканта

### Производные параметры токсикометрии

Полученные в острых опытах параметры токсичности ( $CL_{50}$ ,  $Lim_{ac\ inf}$ ,  $Lim_{zscp}$ ) позволяют рассчитывать зоны острого, хронического и специфического действия, которые дают возможность оценить опасность вещества.

Опасность оценивается двумя группами количественных показателей:

- критерием потенциальной опасности;
- критерием реальной опасности.

Потенциальная опасность определяется коэффициентом возможного ингаляционного отравления: КВИО,

Чем выше насыщенная концентрация вещества при комнатной температуре и ниже средняя смертельная концентрация (значение КВИО больше), тем вероятнее возможность развития острого отравления. Это одна из основных закономерностей токсикометрии.

Зона острого действия ( $Z_{ac}$ ) – это отношение средней смертельной концентрации  $CL_{50}$  к пороговой концентрации  $Lim_{ac}$  при однократном воздействии. Она является показателем компенсаторных свойств организма, его способности к обезвреживанию и выведению из организма ядов и компенсации поврежденных функций. Чем меньше  $Z_{ac}$ , тем больше опасность острого отравления.

Показателями реальной опасности развития хронической интоксикации являются значения зон хронического и биологического действия.

Зона хронического действия ( $Z_{ch}$ ) – отношение пороговой концентрации при однократном воздействии  $Lim_{ac}$  к пороговой концентрации при хроническом воздействии  $Lim_{ch}$ . Величина  $Z_{ch}$  используется для характеристики опасности яда при хроническом воздействии. Опасность хронического отравления прямо пропорциональна величине  $Z_{ch}$ .

Зона биологического действия ( $Z_{biol}$ ) – соотношение средней смертельной концентрации  $CL_{50}$  к пороговой концентрации при хроническом воздействии  $Lim_{ch}$ . Чем больше значение  $Z_{biol}$ , тем выраженнее способность соединения к кумуляции в организме.

После определения параметров токсикометрии проводят обоснование коэффициента запаса. Величина его зависит от особенностей яда, адекватности и чувствительности показателей при определении  $Lim_{ch}$  и др. В обычных условиях коэффициент принимается в интервалах от 3 до 20. Величина коэффициента запаса возрастает при следующих обстоятельствах:

- увеличении абсолютной токсичности;
- увеличении КВИО;
- уменьшении зоны острого действия;
- увеличении кумулятивных свойств;
- существенных различиях в видовой чувствительности (более трех раз);
- выраженном кожно-резорбтивном действии.

Межвидовые различия в чувствительности подопытных животных оцениваются по отношению  $DL_{50}$  для наиболее устойчивого вида животных к  $DL_{50}$  для наиболее чувствительного при одном и том же пути введения в организм.

### Методы определения токсиметрических параметров.

Существуют две группы методов:

1. Расчетные.
2. Экспериментальные.

Расчетные методы позволяют производить расчет  $DL_{50}$  и  $CL_{50}$  токсикантов различных групп по параметрам физико-химических свойств с помощью специально разработанных уравнений.

В основе экспериментальных методов определения токсичности лежит нахождение зависимости доза-эффект в эксперименте с животными. Эта зависимость устанавливается на всех уровнях организации материи от молекулярного до популяционного. Обычно в группе животных формируется несколько подгрупп. Животным одной подгруппы токсикант вводят в одной дозе, а в каждой последующей дозе увеличивается. С увеличением дозы увеличивается часть животных, у которых развился оцениваемый эффект. Получаемая зависимость представляет собой кумулятивную кривую частот распределения

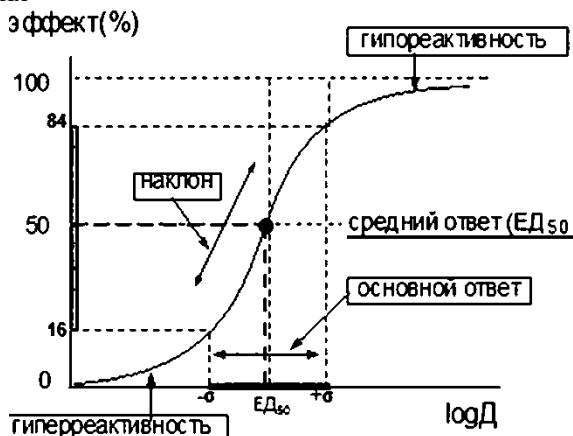


Рисунок 2.3.3. Кривая доза-эффект для группы животных  
Кривая доза – эффект – это двумерный график, показывающий зависимость реакции биологического объекта от величины стресс-

фактора (концентрация токсичного вещества или загрязнителя, температура, интенсивность облучения, и т. д.). Под «реакцией» исследователь может иметь в виду физиологический или биохимический процесс или даже уровень смертности, следовательно, единицами измерения могут быть количество особей (в случае смертности), упорядоченные описательные категории (например, степень повреждения) либо физические или химические единицы (величина кровяного давления, активность фермента). Обычно в клиническом исследовании изучают несколько эффектов на разных организационных уровнях объекта исследования (клеточный, тканевый, организменный, популяционный). При построении кривой доза исследуемого вещества или его концентрация (обычно в мг или г на кг массы тела, или в мг на м<sup>3</sup> воздуха при ингаляционном внесении) обычно откладывается по оси абсцисс, а величина эффекта – по оси ординат. В большинстве случаев график представляет собой S-образную кривую.

Кривые «доза – эффект», как правило, используют для оценки особенностей токсического действия химических веществ одного гомологического ряда.

*Факторы, влияющие на токсичность химических веществ.*

1. Видовые различия (КВЧ)
2. Внутривидовые различия
  - Пол
  - Возраст
  - Состояние организма
  - Индивидуальная чувствительность
3. Условия среды
  - Температура
  - Давление
  - Влажность
  - Вибрация и др.
4. Пути введения токсиканта
  - Ингаляционный
  - в/желудочный
  - ч/кожный

- в/венный
- в/мышечный
- ч/слизистые оболочки

-ч/раневые и ожоговые поверхности

В токсикологической практике используют набор показателей, состоящий из:

- реакций целостного организма (двигательная активность, масса животного, мышечная сила, температура);
- реакций систем и органов (функция печени, почек, сердечно-сосудистой системы, щитовидной железы, надпочечников);
- субклеточного и клеточного уровня (отдельные биохимические показатели крови, содержание SH-групп и белка в крови).

-молекулярном уровне

*Токсический процесс на молекулярном уровне.*

1. Макромолекулы, находящиеся либо на поверхности, либо внутри отдельных типов клеток (чаще всего это внутриклеточные ферменты).

2. Нуклеиновые кислоты (особенно ДНК)

3. Белки

4. Клеточные мембраны

5. Ферменты (мишень в основном для токсического метаболита),

т.к. сам фермент ответственен за синтез этого метаболита.

*Токсический процесс на клеточном уровне.*

Токсический эффект на уровне клетки позволяет судить о цитотоксичности вещества.

Токсический процесс на клеточном уровне проявляется:

- обратимыми структурно-функциональными изменениями клетки (изменение формы, средства к красителям, количества оргanelл и т.д.);
- преждевременной гибелью клетки (некроз, апоптоз);
- мутациями (генотоксичность).

*Токсический процесс на уровне органа или системы.*

При изучении токсических свойств веществ на отдельные органы и системы, выносится суждение об органной токсичности соединений.

Токсический процесс со стороны органа или системы проявляется:

- функциональными реакциями (миоз, спазм гортани, одышка, кратковременное падение артериального давления, учащение сердечного ритма, нейтрофильный лейкоцитоз и т.д.);
- заболеваниями органа;
- неопластическими процессами (новообразования).

*Токсический процесс на уровне целостного организма*

- болезнями химической этиологии (интоксикации, отравления);
- транзиторными токсическими реакциями - быстро и самопроизвольно проходящими состояниями, сопровождающимися кратковременной утратой дееспособности (явление раздражение глаз, дыхательных путей; седативно-гипнотические состояния; психодислептические состояния и т.д.);

- аллобиозом - стойкими изменениями реактивности организма на воздействие физических, химических, биологических факторов окружающей среды, а также психические и физические нагрузки (аллергия, иммуносупрессия, повышенная утомляемость и т.д.);

- специальными токсическими процессами - развивающимися лишь у части популяции, как правило, в особых условиях (действие дополнительных веществ; в определенный период жизнедеятельности организма и т.д.) и характеризующимися продолжительным скрытым периодом (канцерогенез, эмбриотоксичность, нарушение репродуктивных функций и т.д.).

*Токсический процесс на уровне популяции*

Токсическое действие веществ, регистрируемое на популяционном уровне, может быть обозначено как экотоксическое.

Экотоксичность на уровне популяции проявляется:

- ростом заболеваемости, смертности, числа врожденных дефектов развития, уменьшением рождаемости;
- нарушением демографических характеристик популяции (соотношение возрастов, полов и т.д.);
- падением средней продолжительности жизни членов популяции, их культурной деградацией.

### **Отравление**

**Отравлением** или интоксикацией называется состояние, развивающееся вследствие взаимодействия организма и токсиканта.

## ***Классификация интоксикаций (отравлений)***

### *1. По причине их развития:*

случайные (производственные, несчастные случаи в быту. Развиваются независимо от человека, например, в результате взрыва, утечки ядовитых веществ, самолечения, передозировки лекарств, алкогольной интоксикации;

-преднамеренные (осознанные - суицидальные и криминальные).

### *2. по условиям возникновения:*

Производственные (профессиональные) отравления – при воздействии промышленных ядов;

Бытовые - пищевые и пероральные, т.е. поступление ядов через рот.

Ятрогенные- имеют своей причиной ошибки медицинского персонала (неправильная дозировка, ошибочный путь введения, превышение скорости введения препарата и т.п.) и провизоров (несоответствие содержимого лекарственной формы надписи на ней).

### *3. по пути поступления ядов:*

ингаляционные, когда поступление яда в организм происходит при вдыхании токсичных веществ;

пероральные - поступление яда через рот (в основном это пищевые отравления);

накожные – через кожные покровы

инъекционные, наблюдающиеся при парентеральном (мимо ЖКТ, прежде всего инъекции и ингаляции) поступлении яда, например, укусах змей и насекомых.

### *4. По клинической картине выделяют*

-острые,

-подострые

-субхронические

-хронические отравления.

Острые отравления характеризуются:

- относительной кратковременностью действия (обычно не более суток);

- поступлением в организм яда в сравнительно больших количествах (при авариях, ошибочном приеме внутрь, разбрызгивании и т.п.);

- яркими клиническими проявлениями непосредственно в момент поступления или через небольшой (обычно не более нескольких часов) скрытый (латентный) период.

5. По происхождению ядов выделяют

- лекарственные,
- промышленные
- алкогольные
- наркотические и др.

6. По способу поступления токсиканта в организм – экзогенные и эндогенные

Отравления, вызванные поступлением яда из окружающей среды, носят название отравления экзогенными ядами.

Отравления, вызванные эндогенными ядами, происходят за счет интоксикации метаболитами, которые могут образовываться и накапливаться в организме при попадании и биотрансформации ксенобиотиков или при заболеваниях.

7. По степени тяжести выделяют

- легкой тяжести;
- средней;
- тяжелые;
- крайне тяжелые;
- смертельные.

Тяжелая интоксикация - угрожающее жизни состояние. Крайняя форма тяжелой интоксикации - смертельное отравление.

Интоксикация средней степени тяжести - интоксикация, при которой возможны длительное течение, развитие осложнений, необратимые повреждение органов и систем, приводящее к инвалидизации или обезображиванию пострадавшего (химический ожог кожи лица).

Легкая интоксикация - заканчивается полным выздоровлением в течение нескольких суток.



## *Практическая работа № 7. Расчет токсикометрических показателей химических веществ по физико-химическим константам.*

Определение зоны токсического действия химического вещества, в первую очередь - определение средних смертельных доз и концентраций, необходимо для того, чтобы оценить опасность вредных веществ, определить безопасные концентрации расчетными методами, установить возможность острых и хронических отравлений.

**2.1. Цель работы:** изучить расчетные методы определения токсикометрических показателей новых веществ.

**2.2. Порядок выполнения работы:**

1. изучить теоретическую часть;
2. ответить на контрольные вопросы
2. выполнить практическую часть;
3. оформить отчет.

**2.3. Практическая часть.**

1 Найти в справочной литературе физические константы: удельный вес; температура кипения; температура плавления; молекулярная рефракция; показатель преломления, растворимость сульфида металла в граммах на 100 мл воды., а также молекулярную и структурную формулы, токсикометрические показатели (среднесмертельную дозу в/ж и среднесмертельную концентрацию для белых мышей) для веществ, указанных в табл. 7.П.1. согласно своему варианту.

2. Заполнить табл 7.П.2., используя табл. 7.П.5., 7.П.6., 7.П.7.

Таблица 7.П.1. Варианты заданий

Вариант	Вещество1	Вещество2	Вещество3
1	Метанол	Анилин	Оксид меди
2	Этанол	Ацетон	Оксид свинца
3	Пропан-1-ол	Бензол	Оксид цинка
4	Пропан-2-ол	Бензонитрил	Оксид висмута
5	Бутан-1-ол	Бромбензол	Оксид алюмин

6	2-метилпропан-1-ол	Гексан	Оксид кадмия
7	Бутан-2-ол	Дибутиловый эфир	Оксид кобальта
8	2-метилпропан-2-ол	1,4-Диоксан	Оксид марганца
9	Пентанол	1,2-Дихлорэтан	Хрома оксид
10	Гексанол	Диэтиловый эфир	Железа оксид
11	Гептанол	Метилэтилкетон	Никеля оксид
12	Октанол	Нитробензол	Магния оксид
13	Нонанол	Нитрометан	Сурьмы оксид
14	Деканол	Пиридин	Вольфрама оксид
15	додеканол	Толуол	Кальция оксид
16	2-пропен-1-ол	Триэтиламин	Молибдена оксид
17	2-пропин-1-ол	Уксусная кислота	Нитрат марганца (2)
18	Циклогексанол	Фторбензол	Цианид натрия
19	Фенилкарбинол	Хлорбензол	Цианид калия
20	2-Фенилэтанол	Хлороформ	Цианид ртути (2)
21	3-Фенил-2-пропен-1-ол	Циклогексан	Сульфат меди
22	2-Фуранкарбинол	Четыреххлористый углерод	Сульфат кобальта
23	этиленгликоль	Этилацетат	Сульфат никеля

Таблица 7.П.2. Физико-химические свойства веществ.

Название в-ва	Формала (мо-)	Класс соедин.	Молярная масса	Т кип.	Т плавл.	nD – показатель преломления	S Раст-ть г/100г	RD – молекулярная рефракция	d плотность	LC <sub>50</sub>		LD <sub>50</sub> Мг/кг в/ж	Химические свойства	
										Мг/дм <sup>3</sup>	Мг/м <sup>3</sup>			
<b>1</b>														
<b>2</b>														
<b>3</b>													<b>в</b> <b>/</b> <b>б</b>	

3 Рассчитать летальные дозы и летальные концентрации концентрации для веществ по вариантам, представленным в табл. 7.П.1. по уравнения 1-31

### **3.1.Предварительный расчет средне -смертельных концентраций (LC50) для белых мышей**

Как правило, еще до перехода к определению токсичности вещества в опытах на животных токсикологи предварительно рассчитывают вероятную смертельную концентрацию на основании некоторых физических констант. Для этого пользуются различными уравнениями для разных групп летучих органических соединений.

$M$  — молекулярная масса;г/моль

$d$  — плотность (г/см<sup>3</sup>);

$M.o.$  — молекулярный объем (M/d);

$mM$  — миллимоль ;

$\mu$  —дипольный момент (дебай);

$t_{кип.}$  – температура кипения; °C

$t_{пл.}$  – температура плавления; °C

$RD$  – молекулярная рефракция;

$nD$  – показатель преломления;

$LC_{50}$  – смертельная для 50% мышей концентрация, выраженная в миллимолях на кубический дециметр воздуха (для дальнейшего выражения концентрации в мг/дм<sup>3</sup> следует число мМ/дм<sup>3</sup> умножить на молярную массу).

#### **Для углеводородов:**

$$\lg LC_{50} \text{ мг/дм}^3 = 2,3 - 0,08 RD + \lg M, (1a)$$

$$\lg LC_{50} \text{ мг/дм}^3 = 4,0 - 5,6 d + \lg M, (1б)$$

$$\lg LC_{50} \text{ мг/дм}^3 = 15,0 - 10,6 nD + \lg M, (1в)$$

$$\lg LC_{50} \text{ мМ/дм}^3 = 2,17 - 0,026M (1г)$$

#### **Для спиртов и фенолов:**

$$\lg LC_{50} \text{ мМ/дм}^3 = 5,66 - 7,35 d, (2a)$$

$$\lg LC_{50} \text{ мМ/дм}^3 = 1,25 - 0,016 t_{кип.}, (2б)$$

$$\lg LC_{50} \text{ мМ/дм}^3 = 0,59 - 0,019 M. (2в)$$

$$\lg CL_{50} \text{ мМ/дм}^3 = 1,43 - 0,0102 M - 0,009 t_{кип.}; (2г)$$

$$\lg CL_{50} \text{ мМ/дм}^3 = 1,20 - 0,00204 \cdot M. (2д)$$

#### **Для простых эфиров:**

$$\lg LC_{50} \text{ мМ/дм}^3 = 1,75 - 0,020 M, (3a)$$

$$\lg LC_{50} \text{ мМ/дм}^3 = 0,74-0,011 \text{ ткуп.. (3б)}$$

**Для кетонов:**

$$\lg LC_{50} \text{ мМ/дм}^3 = -1,51-0,017 \text{ тпл.}, (4a)$$

$$\lg LC_{50} \text{ мМ/дм}^3 = 1,16-0,015 \text{ ткуп.. (4б)}$$

$$\lg LC_{50} \text{ мМ/дм}^3 = 1,4 - 0,02M$$

**Для нитросоединений:**

$$\lg LC_{50} \text{ мМ/дм}^3 = 0,71-0,020 M, (5a)$$

$$\lg LC_{50} \text{ мМ/дм}^3 = 0,50-0,073 RD. (5б)$$

**Для аминов, нитроаминов и других производных аминов:**

$$\lg LC_{50} \text{ мМ/дм}^3 = -1,00-0,005 \text{ ткуп.}, (6a)$$

$$\lg LC_{50} \text{ мМ/дм}^3 = -0,60-0,010 M. (6б)$$

**Для нитрилов и цианистых соединений:**

$$\lg LC_{50} \text{ мМ/дм}^3 = -1,30-0,014 M, (7a)$$

$$\lg LC_{50} \text{ мМ/дм}^3 = -0,77-0,020 M0. (7б)$$

**Для альдегидов:**

$$\lg LC_{50} \text{ мМ/дм}^3 = 1,30-0,027 \cdot M, (8a)$$

$$\lg LC_{50} \text{ мМ/дм}^3 = -0,008 \cdot \text{ткуп.. (8б)}$$

**Для хлоруглеводородов:**

$$\lg LC_{50} \text{ мМ/дм}^3 = 0,20-0,012 M, (9a)$$

$$\lg LC_{50} \text{ мМ/дм}^3 = 1,52-0,028 M0, (9б)$$

$$\lg LC_{50} \text{ мМ/дм}^3 = -0,10-0,011 t^{\circ}\text{кип.. (9в)}$$

**Для бромуглеводородов:**

$$\lg CL50 \text{ мМ/дм}^3 = 0,69 - 0,00437 \cdot M - 0,00695 t^{\circ}\text{кип. (9г)}$$

**Для сложных эфиров**

$$\lg CL50 \text{ мМ/дм}^3 = 0,13 - 0,0053 M - 0,0025 t^{\circ}\text{кип}; (10a)$$

$$\lg CL50 \text{ мМ/дм}^3 = 0,1 - 0,016 M. (10б)$$

**Для органических кислот и их производных**

$$\lg CL50 \text{ мМ/дм}^3 = 0,52 - 0,008 M - 0,0079 t^{\circ}\text{кип}; (11a)$$

$$\lg CL50 \text{ мМ/дм}^3 = 0,10 - 0,016 M. (11б)$$

**Для гетероциклических соединений:**

$$\lg CL50 \text{ мМ/дм}^3 = 1,46 - 0,00625 M - 0,0157 t^{\circ}\text{кип. (12)}$$

Для других летучих органических соединений кроме вышеперечисленных, расчет производится (более грубо) по следующим уравнениям:

$$\lg LC_{50} \text{ мМ/дм}^3 = -0,02-0,009 t^{\circ}\text{куп.}, (13a)$$

$$\lg LC_{50} \text{ мМ/дм}^3 = -1,6-0,010 t^{\circ}\text{пл.}, (13б)$$

$$\lg LC_{50} \text{ мМ/дм}^3 = 0,08-0,011 M, (13в)$$

$$\lg LC_{50} \text{ мМ/дм}^3 = 0,11 - 1,2 d. (13\Gamma)$$

Удовлетворительное приближение расчетной концентрации к находящейся в эксперименте, в особенности при использовании уравнений (10 а-г), получается при расчете средней величины из данных, полученных по нескольким константам.

При отсутствии сведений о молекулярном весе (нечистый продукт) искомую концентрацию можно рассчитать непосредственно в мг/дм<sup>3</sup> по *tkun.* и удельному весу. Целесообразно брать среднее значение из рассчитанных по двум следующим формулам:

$$\lg LC_{50} \text{ мМ/дм}^3 = -1,3 d + 2,6, (14)$$

$$\lg LC_{50} \text{ мМ/дм}^3 = -0,0077 tkun. + 2,18. (15)$$

### **3.2.Предварительный расчет средне смертельных доз (LD50) для белых мышей)**

DL50 определяется при введении веществ в желудок, а для металлов и их неорганических соединений - при внутрибрюшинном введении.

Расчет LD<sub>50</sub> по величине LC<sub>50</sub>, выраженной в мМ/дм<sup>3</sup> проводят по уравнениям (16, 17):

$$\lg LD_{50} \text{ мМ/кг} = 0,62 \lg LC_{50} \text{ мМ/дм}^3 + 1,8, (16)$$

$$\lg LD_{50} \text{ мМ/кг} = 2,8 - 0,013 \cdot M. (17)$$

**Для хлорпроизводных бензолов :**

$$\lg DL_{50}(\text{мг/кг}) = 3,34 - 0,23 \mu ; (18)$$

$$\lg DL_{50}(\text{мг/кг}) = 6,0 + 0,006 t \text{ окип.} (19);$$

В том случае, если известна DL50 для белых мышей, то она может быть принята в качестве DL50 для крыс и наоборот. Для кислот, альдегидов, сложных эфиров, аминов за ориентировочную величину DL50 можно принять 10 мМ/кг; для галогенуглеводородов, гетероциклических соединений, нитритов, соединений с группой C≡N, C=N — 2 мМ/кг; для оксидов, перекисей — 0,5 мМ/кг; для спиртов и простых эфиров — 8 мМ/кг

### **3.3.Предварительный расчет токсичности нелетучих и малолетучих веществ**

В этом разделе приводится расчет токсичности нелетучих и малолетучих веществ, имеющих температуру кипения выше 200° - соединений металлов, а также органических и элементоорганических соединений, присутствующих в воздухе в виде аэрозолей (например, пестицидов).

### 3.4. Уравнения для предварительного расчета DL<sub>50</sub> для малолетучих и нелетучих органических соединений с T<sub>кип</sub> > 200<sup>0</sup>С

— фосфорорганические соединения:

$$\lg DL_{50} \text{ мМ/кг} = 0,014 \cdot M - 4,83; \quad (20)$$

— фенолы с M ≥ 200:

$$\lg DL_{50} \text{ мМ/кг} = 0,0036 \cdot M + 0,18; \quad (21)$$

— амины с M ≥ 150:

$$\lg DL_{50} \text{ мМ/кг} = 0,01 M - 1,25; \quad (22)$$

— предельные спирты:

$$\lg DL_{50} \text{ мМ/кг} = -0,5 - 0,005 M; \quad (23)$$

— нитросоединения

$$\lg DL_{50} \text{ мМ/кг} = -1,35 - 0,0039 M. \quad (24)$$

### 3.5. Предварительный расчет средне-смертельных доз (LD<sub>50</sub>) для соединений металлов

Для растворимых соединений металлов расчет ориентировочных значений LD<sub>50</sub> проводят по формулам

$$\lg LD_{50} \text{ мМ}_{\text{экв}}/\text{кг} = 0,9 - 0,006 M, \quad (25)$$

$$\lg LD_{50} \text{ мМ}_{\text{экв}}/\text{кг} = 0,0016 \text{ тнл.} - 1,3, \quad (26)$$

$$\lg LD_{50} \text{ мМ}_{\text{экв}}/\text{кг} = 0,0009 \text{ ткуп.} - 1,1, \quad (27)$$

$$\lg LD_{50} \text{ мМ}_{\text{экв}}/\text{кг} = 0,2 \lg S + 0,75, \quad (28)$$

где S – растворимость сульфида металла в граммах на 100 мл воды. Для перевода дозы, выраженной в мМ<sub>экв</sub>/кг (миллимоль/кг), в мг/кг следует первую дозу умножить на молекулярную массу соединения и разделить на количество атомов металла в молекуле. Для обратного перевода дозы, выраженной мг/кг, в мМ<sub>экв</sub>/кг, следует величину этой дозы разделить на молекулярную массу соединения и умножить на количество атомов металла, входящих в его химическую формулу.

Для малорастворимых соединений металлов (в основном, оксидов) расчет ведется по уравнению

$$\lg LD_{50} \text{ мМ}_{\text{экв}}/\text{кг} = 0,0014 \text{ тнл.} - 1,3. \quad (29)$$

Располагая сведениями о DL<sub>50</sub> оксида металла, можно приблизительно рассчитать аналогичный показатель токсичности и для растворимой соли того же металла. Возможен также обратный расчет:

$$\lg LD_{50} \text{ мМ}_{\text{экв}}/\text{кг} = 0,70 \lg LD_{50} \text{ мМ}_{\text{экв}}/\text{кг} + 1,04, \quad (30)$$

оксид металла

растворимая соль металла

$$\lg LD_{50} \text{ мМ}_{\text{ЭКВ}}/\text{кг кг} = 1,44 \lg LD_{50} \text{ мМ}_{\text{ЭКВ}}/\text{кг} - 2,56. (31)$$

растворимая соль оксид металла

4. По расчетам заполнить таб. 7.П.3. И 7.П.4.. С. сделать вывод о то-  
 чичности и классе опасност веществ

Таблица 7.П.3.Итоги расчета полулетельной концентрации

Назв. в-ва	Расчет $\lg LC_{50}$	Расчет-ное $LC_{50}$ мМоль/м <sup>3</sup>	Расчет-ное $LC_{50}$ мг/дм <sup>3</sup>	% откл. от факт	Среднее $LC_{50}$ мг/дм <sup>3</sup>	% откл. от факт	Вывод
1	1						
	2						
	3						
	4						
	5						
2	1						
	2						
	3						
	4						
	5						

Таблица 7.П.4.Итоги расчета полулетельной дозы

Назв. в-ва	Расчет $\lg LD_{50}$	Расчет-ное $LD_{50}$ мМоль/кг	Расчет-ное $LD_{50}$ мг/кг	% откл. от факт	Среднее $LD_{50}$ мг/м <sup>3</sup>	% откл. от факт	Вывод
1	1						
	2						
	3						
	4						
2	1						
	2						
	3						
	4						
3	1						

	2						
	3						
	4						

Таблица 7.П.5. Физико-химические константы спиртов

Наименование	Формула	Температура кипения, °С	Температура плавления, °С	Плотность, кг/м <sup>3</sup> при 20°С	Показатель преломления, n <sub>D</sub> <sup>20</sup>
<u>Метанол</u>	CH <sub>3</sub> OH	64,7	-97,78	791,5	1,32855
<u>Этанол</u>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	78,3	-114,65	789,5	1,36139
<u>Пропан-1-ол</u>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> OH	97,2	-124,10	803,5	1,38556
<u>Пропан-2-ол</u>	CH <sub>3</sub> CH(CH <sub>3</sub> )OH	82,5	-87,95	786,2	1,37711
<u>Бутан-1-ол</u>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> OH	117,8	-88,64	808,6	1,39929
<u>2-метилпропан-1-ол</u>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> OH	108,0	-101,97	802,1	1,39549
<u>Бутан-2-ол</u>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>3</sub>	99,5	-114,70	806,0	1,39240 <sup>[КЗ]</sup>
<u>2-метилпропан-2-ол</u>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C(OH)CH <sub>3</sub>	82,9	25,82	765,2 <sup>[КЗ]</sup>	1,38779
<u>Пентанол</u>	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> OH	138,0	-77,59	813,3	1,40999
<u>Гексанол</u>	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> OH	157,1	-47,40	821,7	1,41816
<u>Гептанол</u>	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> OH	176,3	-32,80	824,0	1,42351
<u>Октанол</u>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> OH	195,1	-16,30	822,7	1,42920
<u>Нонанол</u>	C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> OH	213,5	-5,00	827,0	1,43325
<u>Деканол</u>	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> OH	231,0	6,00	826,0	1,43660
<u>2-пропен-1-ол</u>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> OH	96,9	-129	852,0	1,4133
<u>2-пропин-1-ол</u>	CH≡CCH <sub>2</sub> OH	113,6	-48	948,5	1,4322
<u>Циклогексанол</u>	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> OH	161,1	25,15	941,6	1,4648
<u>Фенилкарбинол</u>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> OH	205,0	-15,3	1041,9	1,5396
<u>2-Фенилэтанол</u>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	218,2	-27,0	1020,2	1,5325
<u>3-Фенил-2-пропен-1-ол</u>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CHCH <sub>2</sub> OH	256— 258	34	1044,0	1,5819
<u>2-Фуранкарбинол</u>	(C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O)CH <sub>2</sub> OH	155	—	1131,9	1,5324



Таблица 7.П.6. Физико-химические константы растворителей

Растворитель	Т. пл. °С	Т. кип. при 760 мм рт. ст., °С	при 25 °С Диэл. проницае мость	$\square, D$ Дип мо мент	$n_D^{20}$ пок-ль пре ломле ния	$E_T$ при 25 °С, ккал/моль
Анилин	-6	184,4	7,0	1,55	1,5863	44,3
Ацетон	-95,3	56,2	20,7	2,7	1,3588	42,2
Бензол	5,5	80,1	2,3	0,0	1,5011	34,5
Бензонитрил	-13	190,7	25,2	3,9	1,5289	42,0
Бромбензол	-31	156,1	5,4	1,5	1,6598	37,5
Гексан	-95	68,8	1,9	0,0	1,3749	30,9
Дибутиловый эфир	-98	142	3,1	1,2	1,3992	33,4
1,4-Диоксан	11,8	101,4	2,2	0,4	1,4224	36,0
1,2-Дихлорэтан	-35	83,4	10,4	1,75	1,4448	41,9
Диэтиловый эфир	-116	34,6	4,9	1,25	1,3526	34,6
Метилэтилкетон	-83,4	79,5	18,5	2,7	1,3785	41,3
Нитробензол	5,7	210,8	34,8	4,0	1,5525	42,0
Нитрометан	-28,5	101,1	38,6	3,1	1,3935	46,3
Пиридин	-41,7	115,5	12,3	2,2	1,5092	40,2
Толуол	-95	110,6	2,4	0,4	1,4969	33,9
Триэтиламин	-115	89	2,4	0,8	1,4003	33,3
Уксусная кислота	16,6	118,5	6,2	1-1,5	1,3721	51,2
Фторбензол	-40	85,0	5,4	1,5	1,4667	38,1
Хлорбензол	-45	132	5,6	1,55	1,5248	37,5
Хлороформ	-63,5	61,2	4,7	1,1	1,4433 (25 °С)	39,1
Циклогексан	6,5	80,8	2,0	0,0	1,4263	31,2
Четыреххлористый углерод	-22,9	76,7	2,2	0,0	1,4603	32,5

Таблица 7.П.7. Физико-химические константы металлов

Вещество	Химическое обозначение	Температура плавления, °С
Алюминия оксид	$Al_2O_3$	2050
Висмута оксид	$Bi_2O_3$	860
Вольфрама оксид	$WO_3$	2636
Железа оксид	$Fe_2O_3$	1560

Кадмия оксид	CdO	1420
Кальция оксид	CaO	2570
Кобальта оксид	Co <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	900
Магния оксид	MgO	2800
Марганца оксид	MnO	1650
Молибдена оксид	MoO <sub>3</sub>	795
Никеля оксид	NiO	1655
Ниобия оксид	Nb <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	1520
Свинца оксид	PbO	888
Сурьмы оксид	Sb <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	656
Хрома оксид	Cr <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	1900
Цинка оксид	ZnO	1800

### 2.3. Контрольные вопросы

1. Какова структура современной токсикологии?
2. Приведите основные токсикометрические показатели. Охарактеризуйте их.
3. Какова общая классификация токсикантов?
4. Приведите краткую характеристику основных групп токсикантов.
5. С какой целью используются расчетные методы оценки токсичности новых химических веществ? Достоинства и недостатки этого метода.

### 2.4. Кумуляция, адаптация и привыкание к действию токсикантов

*Материальная и функциональная кумуляция ядов. Количественная оценка кумулятивных свойств токсических веществ. Адаптация и привыкание к ядам. Фазы хронической интоксикации. Толерантность к действию токсических веществ. Комбинированное и комплексное действие вредных веществ.*

При регулярном попадании яда в организм развивается:

Кумуляция

Сенсибилизация

Адаптация.

В случае повторных (хронических) воздействий вредных веществ на биологический объект одновременно протекают два процесса: адаптация и кумуляция

Накопление массы яда в организме называют *материальной кумуляцией*. Примером является хроническое отравление тяжелыми металлами.

Накопление вызванных ядом изменений называют *кумуляцией функциональной*. При функциональной кумуляции сам яд в организме не накапливается.

Хронические отравления, когда яд постоянно поступает в организм, сопровождаются и материальной и функциональной кумуляцией

Без функциональной кумуляции невозможно хроническое отравление. Примером ядов, вызывающих функциональную кумуляцию, могут быть хлорированные углеводороды, бензол, бензин, тринитротолуол. Такое состояние развивается при частом и чрезмерном употреблении этилового спирта, который быстро метаболизируется в организме, но его эффекты накапливаются и, нарушая функции ЦНС, приводят к развитию алкогольного психоза.

Показатель функциональной кумуляции называется коэффициентом кумуляции Кк.

Методом Кагана и Станкевича Кк оценивается как отношение величины суммарной дозы, равной 50% -ти процентной гибели животных к величине дозы, вызывающей ту же 50% -ти процентную гибель при однократном введении токсиканта.

$$K_k = \frac{DL(50)_n}{DL(50)_1}$$

- где  $K_k$  — коэффициент кумуляции,  
 -  $DL(50)_n$  — средняя смертельная доза накопленная при  $n$ -кратном введении,  
 -  $DL(50)_1$  — средняя смертельная доза при однократном введении.

В зависимости от величины коэффициента кумуляции токсичные вещества делят на 4 группы:

- с резко выраженной кумуляцией ( $K < 1$ );
- с выраженной кумуляцией ( $K$  от 1 до 3);
- с умеренной кумуляцией ( $K$  от 3 до 5);
- со слабо выраженной кумуляцией ( $K > 5$ ).

Для суждения о кумулятивных свойствах вещества используют индекс кумуляции  $I_k$ :

$$I_k = 1 - \frac{DL_{50}(14)}{DL_{50}(1)}$$

где  $-DL_{50}(1)$  доза, рассчитанная по результатам гибели животных в первый день опыта,

$-DL_{50}(14)$  в течение 14 дней

Чем выше кумулятивные свойства вещества, тем больше его индекс кумуляции.

$I_k = 0$  - все подопытные животные погибают в первый день, нет кумулятивных свойств

$I_k \rightarrow 1$  - свидетельствует о наличии кумулятивных свойств.

Так фосфорорганические пестициды вызывают гибель животных в течении первого часа т.е. они мало кумулятивны. Высоко кумулятивные хлорорганические препараты вызывают гибель животных на 2-3 сутки и позже. В случае медленного развития процесса, введение последующих доз происходит раньше, чем успевают восстановиться нарушенные функции организма.

*Сенсибилизация* - повышение чувствительности организма к воздействию вещества (например, при аллергическом действии).

Это состояние организма, при котором повторяющееся воздействие вещества вызывает больший эффект, чем предыдущее.

Сенсибилизирующим действием обладают многие лекарственные препараты, особенно антибиотики, пестициды и другие вещества, применяющиеся в с/х.

*Адаптация* - результат приспособительных процессов, обеспечивающий нормальное существование в измененных условиях.

Адаптация может развиваться в течение очень разных периодов времени - от долей секунды до десятков лет (например, адаптация органов чувств осуществляется очень быстро, генетические же сдвиги - крайне медленно).

«*Привыкание*» - уменьшение или исчезновение реакции на воздействие вещества после определенного периода его действия. Токсический эффект снова возникает лишь при увеличении дозы (концентрации) действующего вещества. Привыкание может быть связано с различными механизмами, но, как правило, оно является стадией хронического отравления.

Показатели привыкания к яду делятся на специфические и неспецифические.

*Специфическими* признаками привыкания могут быть:  
повышение пороговых концентраций или доз,  
отсутствие гибели или резкое уменьшение гибели животных после экспозиции CL50 данного вещества или введения его DL50.

*Неспецифическими* признаками привыкания являются:  
восстановление существенно измененных в начале опыта интегральных показателей состояния животных,  
нормализация реакции на экстремальные воздействия  
улучшение ответов на различные функциональные пробы.

Процесс привыкания организма к ядам при хроническом воздействии можно разделить на 3 фазы:

а) фаза первичных реакций – это начальный период, когда организм ищет пути адаптации к действию яда. Функциональные сдвиги в этот период непостоянны и обычно компенсируются. В эту фазу идет функциональная активация систем организма, осуществляющих биотрансформацию яда, и длится эта фаза от нескольких недель до нескольких лет.

б) вторая фаза развития привыкания характеризуется уменьшением реакции на воздействие. Именно в этот период происходит выработка и запуск наиболее адекватных приспособительных реак-

ций и наступает пик привыкания организма к яду. В это время происходит либо повышение сопротивляемости организма к яду, либо имеют место сдвиги функций и систем жизнеобеспечения в патологическую сторону.

Длительность второй фазы привыкания составляет от нескольких недель в случае острых отравлений до нескольких лет в случае хронического воздействия.

Продолжительность этой фазы зависит от ряда факторов:

- характера действия яда (специфический или неспецифический),
- возможности функциональной или материальной кумуляции,
- особенностей наиболее чувствительных к его действию органов и систем,
- метаболизма яда, токсичности продуктов превращения и др.;
- - режима воздействия, т.е. монотонного или интермиттирующего (прерывающийся) режима работы;
- - комбинированного воздействия факторов среды;
- - возможности не только ингаляционного, но и иных путей поступления яда в организм;
- - индивидуальных особенностей (возраст, пол, перенесенные и имеющиеся заболевания, социально-бытовые условия).

в) фаза выраженной интоксикации – бывает в случае срыва привыкания и ведет к явной патологии. Эта фаза характеризуется наличием симптомов, специфических для действующего яда и бывает связана с ослаблением компенсаторнозащитных механизмов либо вследствие перенапряжения, либо действием дополнительного фактора (болезнь, переутомление, переохлаждение).

Таким образом, в течении хронической интоксикации отмечаются две обязательные фазы – 1 и 2 и одна необязательная – 3.

*Механизмы привыкания к ядам*

1) изменениях различных биохимических реакций, которые могут затруднять накопления химических веществ в повреждающих дозах;

2) выработке веществ, увеличивающих "стойкость" белковых структур клеток

Важная роль в привыкании принадлежит ферментным системам, участвующим в деградации чужеродных белков, в частности, ферментному комплексу лизосом (лизосомы содержат более 30 ферментов, способных переварить практически любое вещество, попавшее в организм). В конечном счете, в результате активных энзиматических процессов в клетке происходит образование промежуточных и конечных метаболитов, которые включаются в обычные обменные циклы. Наряду с этим возможен путь привыкания к ядам, обусловленный угнетением активности ферментов. Например, развитие устойчивости к морфину связано с угнетением ферментов, осуществляющих процесс деметилирования. Привыкание к ядам раздражающего действия происходит в результате снижения проницаемости тканевых барьеров. Например, при вдыхании сернистого газа, диоксида азота параллельно с привыканием происходит развитие воспалительно-отёчной реакции легочных тканей, защищающих капилляры от разрушающего действия яда. Другой пример: при повторном поступлении мышьяка в пищеварительном тракте происходят местные воспалительные изменения стенок, которые уменьшают всасывание яда. Способствовать привыканию к кумулирующим ядам может и их депонирование, ведущее к уменьшению содержания яда в крови. Таким образом, процесс адаптации к токсическим веществам сопровождается значительными перестройками метаболизма. Клеточный механизм адаптации наибольшее значение имел, вероятно, лишь на ранних этапах эволюции, а у высших организмов развитие регуляторных систем обусловило и иные механизмы приспособления. В сложном организме раньше привыкания на клеточном уровне развиваются сдвиги, направленные на сохранение гомеостаза. Первыми срабатывают нервно-гуморальные механизмы регуляции. Реакция нервных клеток на малые раздражители такова, что в этой фазе происходит повышение лабильности и снижение возбудимости нервных клеток, что переводит пороговый раздражитель в подпороговый. Это состояние характерно для стадии привыкания.

Механизмы толерантности могут быть общими и частными. Общие проявляются при воздействии любыми ядами, частные характерны для определенных типов веществ.

Принято выделять 5 уровней толерантности:

1. организменный - толерантность осуществляется за счет участия всех механизмов организма при регулирующем влиянии ЦНС и гормонов;

2. органный (системный) - характеризуется ускорением метаболизма ядов в крови за счет их связывания белками, за счет увеличения скорости инактивации ксенобиотиков в печени и ускорения их выведения почками;

3. клеточный - осуществляется путем физико-химического связывания ксенобиотика в клетках, повышения устойчивости белков цитоплазмы и увеличения синтеза белков;

4) рецепторный - уменьшение или увеличение популяции рецепторов, изменение чувствительности рецепторов;

5) молекулярный - индукция ферментов, ответственных за обезвреживание ксенобиотиков, или ингибирование ферментов, обуславливающих их активацию.

Процесс толерантности может осуществляться на любом из 5 уровней, но для развития этого процесса, т.е. для получения выраженного конечного эффекта необходимо включение (интеграция) всех возможных уровней толерантности.

### **Комбинированное действие токсикантов.**

Комбинированным действием считается действие на организм нескольких веществ при одном и том же пути поступления в организм.

При этом различают

- *эффект аддитивности (суммации)*
- *эффект синергизма (потенцирования).*
- *эффект антагонизма,*
- *независимое действие*

Комбинированное воздействие может происходить как при однократном (остром), так и при хроническом воздействии ядов.

*Эффект аддитивности* (суммации) действия веществ происходит, когда результат равен сумме эффектов каждого вещества.

При однократном действии аддитивный эффект наблюдается у веществ наркотического действия и у раздражающих газов: хлора и оксидов азота, оксидов азота и сернистого газа, сернистого газа и аэрозолей серной кислоты.



*Эффект синергизма* (потенцирования), когда результат совместного действия усиливается и превосходит сумму эффектов каждого вещества. Выделяют прямой синергизм, когда токсические вещества действуют на рецепторы одного типа и косвенный синергизм, когда токсические вещества действуют на рецепторы разного типа.

Степень синергизма может быть различной: от простой суммы эффектов каждого яда до значительного взаимного усиления их действия (потенцирование).

Причиной синергизма может быть торможение одним веществом процессов биотрансформации или метаболизма другого вещества. Смертельная концентрация в крови многих препаратов психотропного действия (барбитураты, морфин, мепробамат, имипрамин и др.) при отравлениях ими в сочетании с алкоголем снижается более чем в 2 раза

Совместное действие диоксида хлора и серы, алкоголь повышает опасность отравления анилином, ртутью и др. промышленными ядами, усиление токсического эффекта наблюдалось при комбинированном воздействии некоторых пар фосфорорганических препаратов (подавление холинэстеразы одним веществом и торможение вследствие этого детоксикации другого). Хлорофос и карбофос, хлорофос и метафос, карбофос и тиофос дают эффект потенцирования.)

*Антагонизм* может иметь место при совместном воздействии однопипных по механизму действия вредных веществ. Так, высокие концентрации этилового спирта заметно снижают токсический эффект метилового за счет конкуренции этих спиртов при их метаболизме в организме. При этом в большей степени метаболизируется этиловый спирт, преимущественно расходуя окислитель и исключает возможность летального синтеза формальдегида и муравьиной кислоты из метанола.

Различают прямой антагонизм, когда токсические вещества взаимодействуют с рецепторами одного типа и косвенный антагонизм, когда токсические вещества реагируют с рецепторами разных типов.

*Независимое действие* - комбинированный эффект не отличается от изолированного действия каждого яда. Преобладает эффект

наиболее токсичного вещества. Пример: бензол и раздражающие газы; смесь взрывных газов и пылей в рудниках, смесь продуктов сгорания и пыли).

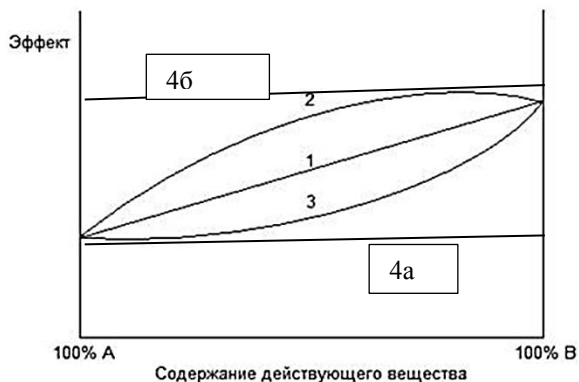


Рисунок 2.4.1. Комбинированное действие веществ

1 – суммация (аддитивность) – явление аддитивных эффектов, индуцированных комбинированным воздействием;

2 – потенцирование (синергизм) – усиление эффекта действия, эффект больше, чем суммация;

3 – антагонизм – эффект комбинированного воздействия, менее ожидаемого при простой суммеции.

4а, 4б – независимое действие

Таблица 2.4.1. Формы воздействия токсических веществ в двух-компонентной системе

Форма взаимодействия	Эффект	Выражение в символах
Аддитивное действие	Эффект суммы равен сумме эффектов	$\mathcal{E}(A+B) = \mathcal{E}A + \mathcal{E}B$
Антагонизм	Эффект суммы меньше суммы отдельных эффектов	$\mathcal{E}(A + B) < \mathcal{E}A + \mathcal{E}B$

Синергизм	Эффект суммы больше отдельных эффектов, но меньше суммы эффектов	$\text{Э}_A + \text{Э}_B < \text{Э}(\text{Э}_A + \text{Э}_B)$
Независимое действие	Эффект суммы не зависит от изолированного действия каждого яда. Преобладает эффект наиболее токсичного вещества	$\text{Э}(A+B) \neq \text{Э}_A + \text{Э}_B$

### **Комплексное действие веществ**

Комплексное действие веществ – это поступление одного и того же вещества в организм, но разными путями. Такой способ воздействия имеет особенность: одни и те же вещества в зависимости от пути поступления воздействуют на разные рецепторные поля.

### **Сочетанное и отдаленное действие токсикантов**

Одновременное или последовательное действие на организм факторов различной природы (химических, биологических, физических) называется сочетанным действием.

Под отдаленным действием понимают эффекты, возникающие не сразу после воздействия химических, биологических и физических факторов окружающей среды, а через определенный, иногда длительный промежуток времени или после прекращения воздействия (возникновение и развитие ряда патологических состояний в организме, изменения в органах и системах, ускорение процессов старения и сокращение продолжительности жизни, мутации в половых и соматических клетках живых организмов).

## **2.5. Рецепторы как место реализации токсического действия ядов. Основные стадии взаимодействия яда с объектами**

*Теория рецептора как места реализации токсического действия ядов. Поступление яда в организм. Распределение яда между органами и тканями. Превращение токсических веществ в организма*

*(биотрансформация). Типы биотрансформации, фазы биотрансформации. Выведение токсических веществ из организма.*

В токсикологии термином «рецептор» обозначают любой структурный элемент биологической системы, с которым вступает во взаимодействие токсикант.

Рецепторы:

-ферменты.

-аминокислоты,

-нуклеиновые кислоты,

-пуриновые и пиримидиновые нуклеотиды,

-витамины.

-реакционноспособные функциональные группы органических соединений - такие как сульфгидрильные, гидроксильные, аминокислотные группы, фосфорсодержащие группы, играющие важную роль в метаболизме клетки.

различные гормоны и медиаторы и др.

Рецепторы могут быть «немыми» и активными.

"Немой" рецептор - структурный компонент биологической системы, взаимодействие которого с веществом не приводит к формированию ответной реакции (например, связывание мышьяка белками, входящими в состав волос, ногтей).

Активный рецептор - структурный компонент биологической системы, взаимодействие которого с токсикантом инициирует токсический процесс.

Любое химическое вещество для того, чтобы производить биологическое (токсическое) действие, должно обладать двумя независимыми признаками:

1) сродством к рецепторам (степень связи вещества с рецептором, которая измеряется величиной обратной скорости диссоциации комплекса «вещество +рецептор»);

2) собственной физико-химической активностью.

Токсическое действие вещества:

-пропорционально площади рецепторов, с которыми связываются молекулы этого вещества. (В соответствии с «оккупационной» теорией А.Кларка максимальное токсическое действие яда проявляется в том случае, когда минимальное количество его молекул

способно связывать и выводить из строя наиболее жизненно важные клеточные мишени.)

-обусловлена значимостью рецепторов для жизнедеятельности организма,

-скоростью образования комплексов «яд+ рецептор», их устойчивость и способность к обратной диссоциации.

-специфичностью взаимодействия яда с клеточными рецепторами, в результате чего блокируются процессы обмена веществ в организме, (объясняется его структурным сходством с рецептором).

*Выделяют 4 стадии взаимодействия яда с биологическим объектом:*

- поступление яда в организм;
- распределение яда между органами и тканями;
- метаболизм (биотрансформация) яда в организме;
- выведение яда или его метаболитов из организма.

*Поступление яда в организм.*

Токсические вещества попадают в организм человека и животных через

дыхательные пути,

желудочно-кишечный тракт (перорально)

кожу (транскутанно)

в кровь.

Таблица 2.5.1. Площадь «всасывающих поверхностей» в теле человека (по С.А. Куценко, 2004)

Орган	Средняя площадь, м2
Кожа	1.5
Полость рта	0.02
Желудок	0.2
Тонкий кишечник	100.0
Толстый кишечник	1.0
Легкие	70.0

Основным путем поступления (около 90%) является поступления яда через желудочно-кишечный тракт. Остальная часть отравляющих веществ может поступить в организм через кожу, легкие или непосредственно в кровь.

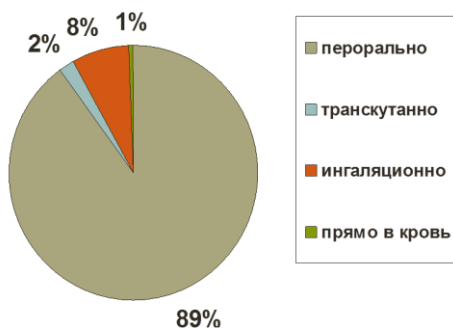


Рисунок 2.5.1. Пути поступления ядов в организм

#### *Пероральное попадание яда*

Наиболее часто встречается. Желудочно-кишечный тракт является одним из распространенных путей поступления в организм чужеродных веществ.

Скорость всасывания ядов в различных отделах ЖКТ зависит от:

- кислотности (рН),
- наполненности желудочно-кишечного тракта пищей,
- кровотока в сосудах ЖКТ.

Кроме того, что пероральное попадание яда наиболее часто встречается, у подобного отравления имеются некоторые особенности:

- во-первых, яд должен быть хорошо растворим в воде, чтобы всосаться быстро и оказать достаточное токсическое действие
- во-вторых, для процесса всасывания должно пройти некоторое время, значит такое отравление в большинстве случаев легко управляемое (излечиваемое)

#### *Токсико-кинетические особенности пероральных отравлений.*

Многие токсиканты достаточно быстро всасываются уже в ротовой полости (рН слюны лежит в диапазоне 6,6 - 6,9) . водорастворимые вещества, фенолы, цианиды

Оттекающая от слизистой полости рта кровь поступает в верхнюю полую вену - всосавшееся вещество попадает непосредственно в сердце, малый круг кровообращения, а затем и общий кровоток.

При резорбции в ротовой полости, всосавшиеся токсиканты распределяются в организме минуя печень, что сказывается на биологической активности быстро метаболизирующих соединений

В целом ксенобиотики плохо всасываются в желудке, хотя его слизистая оболочка мало отличается от слизистой других отделов желудочно-кишечного тракта. В желудке всасываются все кислоты (в кислой среде они находятся в неионизированной форме и легко всасываются).

В основном всасывание ядовитых веществ происходит в тонкой кишке, содержимое которой имеет рН 7,5—8,0

Большое количество веществ, образующихся при пищеварении, наличие сорбентов (активированный уголь, целлюлоза) могут замедлить всасывание ядов. Резкое замедление местного кровотока в кишечнике усиливает местный токсический эффект (так как яд задерживается в области ЖКТ), т. е. происходит поражение пищеварительного тракта.

#### *Транскутанное поступление яда.*

Возможно, если яд жирорастворимый (ароматические, нитрированные и хлорированные углеводороды, металлоорганические соединения, соли ртути). Кожа должна быть тонкой и хорошо кровоснабжаться. Отличительная особенность этого пути поступления - плохая управляемость отравлением – трудно вывести яд из организма, зато отравление развивается медленно

Существуют три пути проникновения веществ через кожу:

- 1) через эпидермис;
- 2) через волосяные фолликулы;
- 3) через выводные протоки сальных желез.

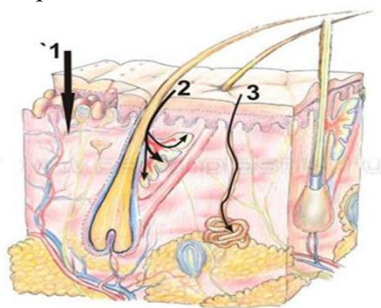


Рисунок 2.5.2. Схема поступления токсикантов через кожу  
1 – через эпидермис; 2 – через волосяной фолликул и потовую железу; 3 – через сальную железу

#### *Ингаляционное поступление яда*

Только летучие или легко испаряющиеся вещества могут вызвать такое отравление. Эффект наступает чрезвычайно быстро

Всасывание ядовитых соединений через дыхательную систему относится к наиболее быстрому пути поступления в организм. Это объясняется как очень большой поверхностью легочных альвеол (по подсчетам она составляет 70-120 м<sup>2</sup>), так и непрерывным током крови по легочным капиллярам. Сопровождается поражением органов дыхания

Предельное содержание яда в крови зависит от его физико-химических свойств, из них наибольшее значение имеет коэффициент растворимости паров в воде ( $\lambda$ - коэффициент растворимости Осфальда вода/воздух). Чем выше его значение, тем больше вещества из воздуха поступает в кровь

На процесс насыщения крови ядом влияет физиологическое состояние организма. При усиленном дыхании состояние равновесия кровь/воздух наступает быстрее. При ингаляционных отравлениях токсикант сразу попадает в большой круг кровообращения.

#### *Прямое попадание яда в кровь.*

-Ятрогения

-Криминальная история

-Укусы ядовитыми животными

Транспорт токсических веществ по организму.

#### *Транспорт токсических веществ*

Токсические вещества, независимо от пути их поступления в организм, далее попадают в кровь и лимфу. С током крови они переносятся в межклеточную жидкость, а затем в клетки и жировую ткань.

Распределение химического вещества в организме определяется его

-относительной концентрацией в плазме крови,

-скоростью кровотока через различные органы и ткани,

-скоростью, с которой вещество проникает через клеточные мембраны,



-и наличием участков связывания вещества, находящихся непосредственно в плазме и тканях.

Существует три главных сектора распределения чужеродных веществ:

внечелюточная жидкость (примерно 14 л для человека массой тела 70 кг),

внутриклеточная жидкость (28 л)

и жировая ткань, объем которой значительно варьирует.

Объем распределения зависит от трех основных физико-химических свойств данного вещества:

-водорастворимости,

-жирорастворимости

-и способности к диссоциации (ионообразованию).

Водорастворимые соединения способны распространяться во всем водном секторе (внечелюточная и внутриклеточная жидкость) организма — около 42 л; жирорастворимые вещества накапливаются (депонированы) преимущественно в липидах.

Основным препятствием для распространения водорастворимых веществ в организме являются плазматические мембраны клеток.

*Превращение токсических веществ в организме*

1. Вещества, полностью выделяющиеся в своем первоначальном виде, (немного -инертные газы.)

2. Биотрансформация ядов.

а) Полный метаболизм.

Основная масса веществ подвергается в организме полному метаболизму, достигающему в отдельных случаях до конечных продуктов обмена -  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ . Примером являются сложные эфиры жирных кислот и алифатических спиртов.

б) Метаболическая трансформация

Осуществляется, главным образом, в печени и катализируется ферментами, содержащимися в растворимых митохондриальной и микросомальной фракциях клетки.

Следствием биохимической модификации молекулы ксенобиотика могут стать:

1. Ослабление токсичности;

2. Усиление токсичности (летальный синтез)

3. Изменение характера токсического действия;

4. Инициация токсического процесса.

#### **Ослабление токсичности**

*Механизмы метаболической трансформации токсических веществ*

Процесс превращения поступивших в организм чужеродных веществ называется метаболизмом, или биотрансформацией.

Вещества, образующиеся при этих превращениях, называются метаболитами.

Метаболизм ядов происходит в две фазы.

В первой фазе под влиянием ферментных систем чужеродные вещества превращаются в их метаболиты в результате реакций гидроксилирования (окисление, восстановление, гидролиз), протекающие с затратой необходимой для этого энергии

В результате этой серии реакций ксенобиотики становятся более гидрофильными и выделяются с мочой. Вещества, более гидрофобные или обладающие большой молекулярной массой (>300 кД), чаще выводятся с желчью в кишечник и затем удаляются с фекалиями.

Система обезвреживания включает множество разнообразных ферментов, под действием которых практически любой ксенобиотик может быть модифицирован. Микросомальные ферменты катализируют реакции С-гидроксилирования, N-гидроксилирования, О-, N-, S-дезалкилирования, окислительного дезаминирования, сульфокисления и эпоксилирования.

Во второй фазе метаболиты и некоторые исходные токсические вещества вступают с веществами, находящимися в организме, в реакцию конъюгации с образованием конъюгатов.

Реакции конъюгации (соединение с белками, аминокислотами, глюкуроновой и серной кислотами), не требуют использования основных энергетических ресурсов клетки.

Смысл всех этих реакций заключается в образовании нетоксичных, хорошо растворимых в воде соединений, которые гораздо легче, чем исходное вещество, могут вовлекаться в другие метаболические превращения и выводиться из организма экскреторными органами.

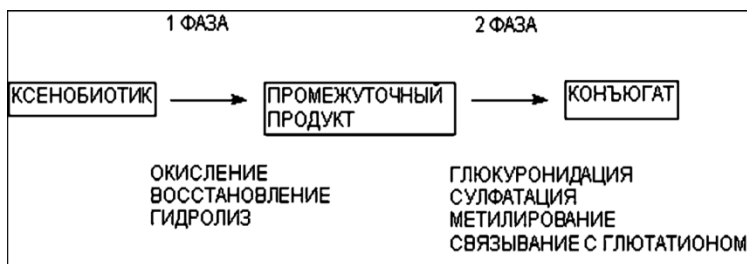


Рисунок 2.5.3. Фазы метаболизма ксенобиотиков

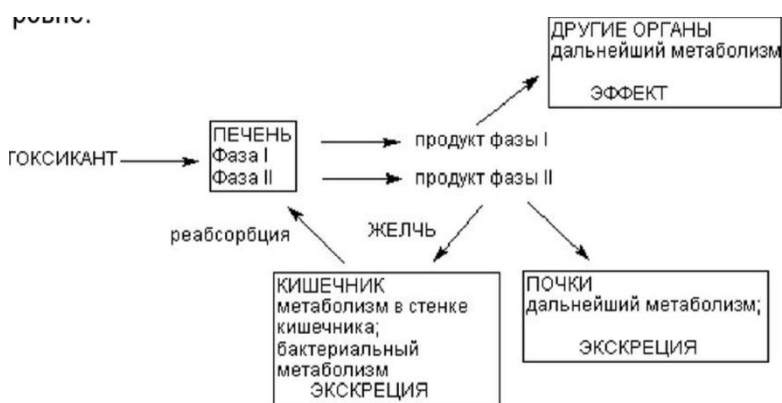


Рисунок 2.5.4. Локализация этапов метаболических превращений ксенобиотиков в организме

Простейший детоксицирующий цикл заключается в следующем: попавшие в организм экзогенные чужеродные вещества (RH) соединяются с альбумином (A) и в виде комплекса (RHA) транспортируются в печень. Часть чужеродных веществ может попадать в печень и в свободном виде. Здесь на цитохроме Р-450 в мембранах эндоплазматической сети гепатоцита происходит окисление ксенобиотика, который уже в виде нового комплекса (RONA) или в свободном виде (RON) удаляется через экскреторные органы.

Цитохром Р-450 – это сложный белок, состоящий из двух частей: апофермента — собственно белковой части и простетической группы. Апофермент выполняет регуляторную функцию и может связывать сотни самых различных соединений.

Гем обладает способностью переводить молекулярный кислород из неактивной формы в активную и использовать его в реакциях окисления, которых насчитывается несколько десятков. Гем “работает” в составе окислительно-восстановительной цепи, поставляющей ему необходимые для активации кислорода электроны.

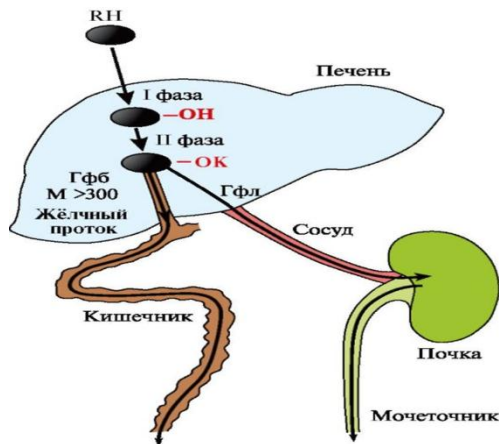


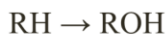
Рисунок 2.5.5. Детоксицирующий цикл в печени.

В первой фазе метаболизма катализируемые ферментами биохимические превращения могут быть разделены по видам реакций на следующие группы:

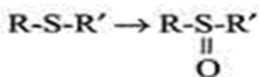
- реакции окисления,
  - реакции восстановления,
  - реакции гидролиза,
- 2 фаза
- реакции синтеза и реакции конъюгации.

Превращения ксенобиотиков (первая фаза)	Схема реакции
--	---------------

Гидроксילирование



Окисление по атому серы  
(сульфоокисление)

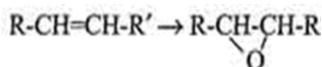


Окислительное  
дезаминирование

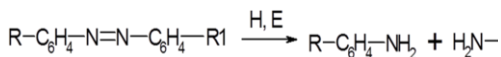
Деалкилирование по азоту,  
кислороду, сере



Эпоксидирование



Восстановление



Реакция конъюгации – это соединение метаболитов ядов с некоторыми веществами, находящимися в организме, т.е. это реакции биосинтеза.

В результате первичных реакций биотрансформации или в первой фазе метаболизма ядовитые соединения могут приобретать химически активные группы (-OH, -COOH, -NH<sub>2</sub>, -SH).

Обладая данными химически активными группами, яды вступают в реакции конъюгации с легкодоступными эндогенными субстратами: глюкуроновой кислотой, сульфатом, уксусной кислотой, некоторыми аминокислотами. При этом образуются более полярные молекулы, выделяющиеся из организма с мочой.

#### *Глюкуроновая конъюгация*

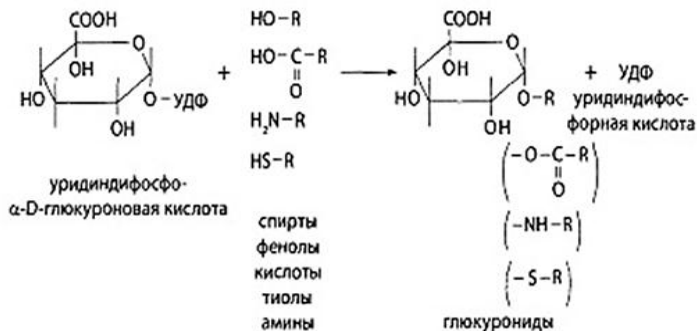
Глюкуроновая конъюгация – универсальная реакция связывания ядов у всех видов млекопитающих.

Основным источником глюкуроновой кислоты – продукта окисления сахаров – является глюкоза или ее предшественники.

Специфическим коферментом при образовании глюкуроновой кислоты служит урединдифосфат (УДФ).

Фенолы, спирты, карбоновые кислоты, ароматические амины реагируют с гидроксильной группой с образованием простых эфиров или глюкуронидов.

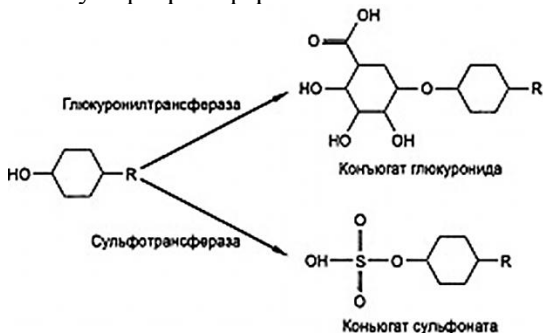
При взаимодействии с кислотной группой и с помощью глюкуронилтрансферазы образуют сложные эфиры.



### Сульфатная конъюгация

С сульфатами реагируют такие токсические вещества, как фенолы, аминокислоты, спирты и др. В результате реакции образуются конъюгаты в виде сложных эфиров. Первой фазой этой реакции является активация сульфата, протекающая с затратой энергии при участии АТФ и ряда ферментов с образованием 3-фосфоаденозин-5-фосфосульфата, который непосредственно реагирует с чужеродным веществом.

Реакция образования конъюгатов спиртов и фенолов катализируется ферментом сульфотрансферазой.



**Летальный синтез** – в результате биотрансформации образуются более токсичные продукты – токсичные метаболиты. Типичными примерами образования токсичных метаболитов служит биотрансформация в организме этилового и метилового спирта. В результате образуются более токсичные вещества: уксусный и муравьиный альдегиды и кислоты.

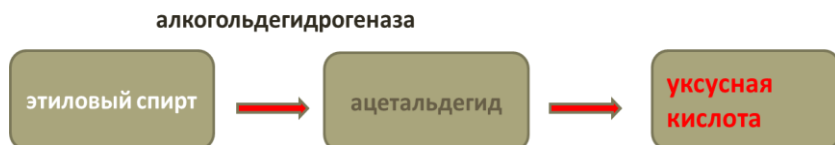


Рисунок 2.5.6. Летальный синтез этилового спирта в организме.

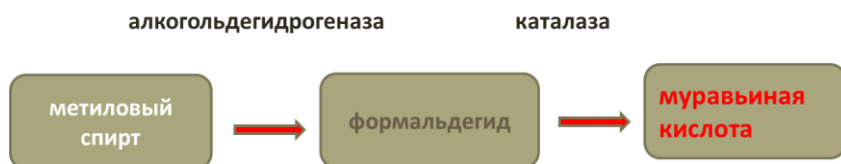


Рисунок 2.5.7. Летальный синтез метилового спирта в организме.

### **Изменение характера токсического действия.**

В результате биотрансформации происходит образование веществ, способных иначе действовать на организм, чем исходные агенты.

Например, некоторые спирты (этиленгликоль) вызывают седативно-гипнотический эффект (опьянение, наркоз). Низкомолекулярные факультативные аллергены превращаются в антигены, при повторном поступлении их в организм развиваются аллергические реакции.

### **Инициация токсического процесса.**

Метаболизм ксенобиотика может быть пусковым звеном в развитии интоксикации. Например, в ходе биологического окисления образуются ареноксиды, нитрозамины, гидроксилламины, нафтанол и др., являющиеся канцерогенами и мутагенами. Например, табачные нитрозосоединения (ННК, ННА, ННН), образующиеся

еся из никотина при участии цитохрома P<sub>450</sub>, вызывают опухоли пищевода, легких, трахеи и др. (рис.2.4.7.)

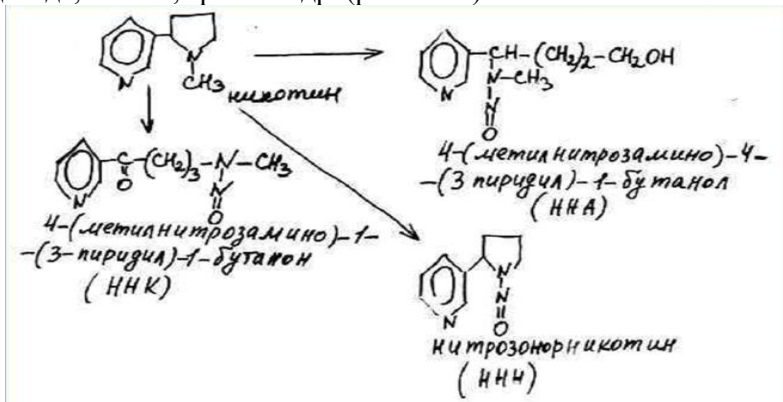


Рисунок 2.5.8. Образование нитрозосоединений из никотина  
**Выведение токсических веществ из организма**

Токсические соединения и их метаболиты выделяются через:

- легкие,
- почки,
- желудочно-кишечный тракт,
- кожу;
- экскретируются одновременно по нескольким каналам.

90% ядов выводятся почками и через ЖКТ, причем почки являются основным путем выделения ядовитых веществ (70%) (рис.2.4.7)

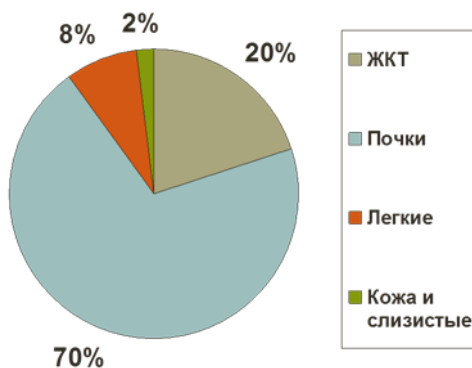


Рисунок 2.5.9. Пути выведения ядов из организма



Выделение из организма как органических ядов, так и металлов происходит обычно двухфазно, а чаще даже в три фазы. Фазность связана с разной формой циркуляции и депонирования яда.

В первую очередь, как правило, удаляются из организма соединения, находящиеся в неизменном виде или очень слабо связанные с биологическими компонентами (лигандами).

Затем происходит выделение фракции яда, находящейся в клетках в более прочно связанной форме, и в последнюю очередь покидает организм яд из постоянных тканевых депо.

#### *Выделение через легкие*

Летучие неэлектролиты и летучие метаболиты, образующиеся при биотрансформации яда, в основном, выделяется из организма в неизменном виде с выдыхаемым воздухом.

Через легкие выводятся многие неэлектролиты, которые подвергаясь медленным превращениям, образуют конечные продукты распада диоксид углерода и воду.

Выделение начинается сразу после прекращения поступления яда в организм.

Первоначальная скорость выделения газов и паров определяется их физико-химическими свойствами: чем меньше коэффициент растворимости в воде, тем быстрее происходит выделение той части яда, которая находилась в крови и органах.

#### *Выделение через почки.*

Выделение через почки выполняется двумя разными механизмами:

- пассивной фильтрацией и
- активным транспортом

Почками быстро выделяются металлы, циркулирующие в виде ионов и в молекулярно-дисперсном состоянии. Это относится в первую очередь к выделяющимся почти исключительно с мочой

-щелочным металлам - литию, рубидию, цезию при любом пути поступления в организм.

- ионизирующиеся соли двухвалентных металлов (Be, Cd, Cu),

-металлы, введенные в организм в виде хелатов,

-и металлы V-VI групп, входящие в состав анионов (Cr, V, Mo, Se).

Почки являются важнейшим органом выделения в организме. Через почки выводятся продукты обмена веществ, многие ксенобиотики и продукты их метаболизма. Масса почек чуть менее 0,3% массы тела, однако, через орган протекает более 25% минутного объема крови. Находящиеся в крови вещества, подлежащие выведению, быстро переходят в орган, а затем и выделяются с мочой.

Механизмы, регулирующие процесс экскреции ксенобиотико через почки следующие.

1. Фильтрация (через гломерулярно-капиллярный барьер):
  - все низкомолекулярные вещества, находящиеся в растворенном состоянии в плазме крови ( $Me^{n+}$ ).
2. Секреция (эпителием почечных канальцев):
  - органические кислоты, мочева кислота и т.д.;
  - сильные органические основания, тетраэтиламмоний и т. д.
3. Реабсорбция (клетками эпителия):
  - пассивная обратная диффузия всех жирорастворимых веществ;
  - неионизированные молекулы органических кислот;
  - активная реабсорбция глюкозы, лактата, аминокислот, мочевой кислоты, электролитов.

#### *Выделение через желудочно-кишечный тракт*

Выделение промышленных ядов через желудочно-кишечный тракт начинается уже во рту со слюной. В слюне обнаруживаются некоторые неэлектролиты и тяжелые металлы, например ртуть, свинец и др. Заглатывание слюны может возвращать соединения в желудок

Многие органические яды и образующиеся в печени их метаболиты с желчью поступают в кишечник, часть их выделяется из организма с калом, а часть повторно всасывается в кровь и выделяется с мочой. Возможен еще более сложный путь, обнаруженный, например, у морфина, когда из кишечника чужеродное вещество попадает в кровь и снова возвращается в печень (внутрипеченочная циркуляция яда).

Большинство ионов металлов, задерживающихся в печени, может связываться с желчными кислотами и с желчью выделяться через кишечник. При этом большую роль играет форма, в которой

данный ион металла депонируется в тканях. Например, ионы металлов соединений, находящихся в коллоидном состоянии длительно, остаются в печени и выделяются преимущественно с калом.

Таким образом, удалению через кишечник с калом подвергаются:

- 1) вещества, не всосавшиеся в кровь при их пероральном поступлении;
- 2) выделенные с желчью из печени;
- 3) поступившие в кишечник через мембраны его стенки.

Через желудочно-кишечный тракт экскретируются хлорированные ароматические многоядерные углеводороды (многие инсектициды) как в неизменном виде, так и в виде продуктов превращения.

#### *Выделение прочими путями.*

Промышленные яды выделяются из организма также с молоком, через кожу, в частности с потом.

С грудным молоком у животных и человека выделяются неэлектролиты, инсектициды (ДДТ, гексахлоран, 2,4-Д и др.), многие металлы, например ртути, селена, мышьяка и др.

Через кожу выделяются из организма многие неэлектролиты: этиловый спирт, ацетон, фенол, хлорированные углеводороды и др. С потом выделяются такие металлы, как ртуть, медь, мышьяк

Известно, что содержание сероуглерода в поте превышает его концентрацию в моче в три раза.

В балансе выделения ядовитых соединений из организма эти пути не играют существенной роли, но они могут иметь значение в развитии интоксикации.

В общей схеме показаны пути поступления, распределения и выведения токсикантов в организме человека ( рис. 2.4.8.)

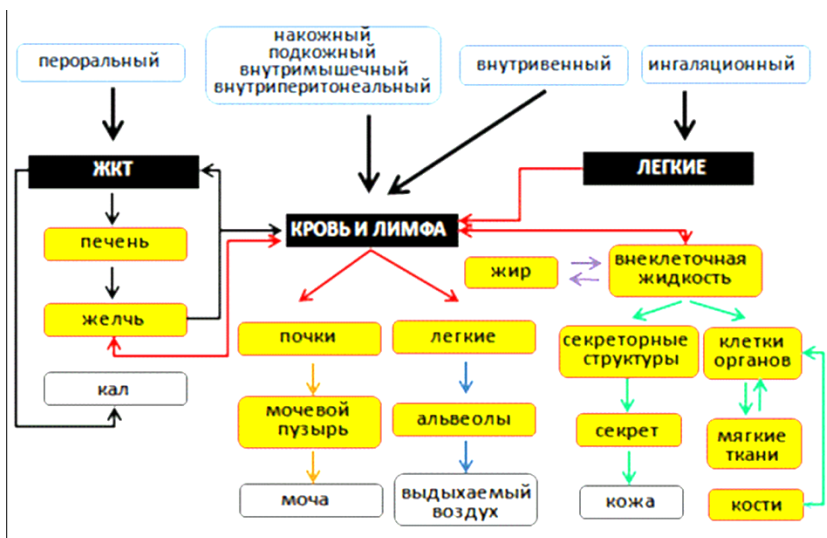


Рисунок 2.5.10. Схема движения токсиканта в организме.

## *Практическая работа № 8. Расчетные методы определения временно допустимых концентраций воздуха рабочей зоны химических соединений*

Расчетные методы исследования токсичности дают представление о сравнительной токсичности веществ и об их местном действии. Установленные ускоренным методом ориентировочные значения ( $LC_{50}$ ), ( $LD_{50}$ ) и ВДК могут служить дополнительным ориентиром при определении ПДК после проведения разносторонних, требующих длительного времени, токсикологических исследований. Эмпирические формулы (уравнения) представляют собой математическое выражение объективно существующих связей между ПДК и показателями токсичности или физико-химическими константами веществ. Наличие таких связей среди изученных токсикологами веществ может служить основанием для проведения расче-

тов ориентировочных ПДК (ВДК, ОБУВ) и для вновь вводимых в промышленность соединений..

**8.1.** Цель работы: изучить расчетные методы определения ВДК<sub>р.з</sub>

**8.2.** Порядок выполнения работы:

1. изучить теоретическую часть;
2. ответить на контрольные вопросы
2. выполнить практическую часть;
3. оформить отчет.

**8.3** Практическая часть.

**1.** Произвести расчеты ВДК<sub>р.з</sub> для веществ 1 и 2 по практической работе №7 Данные занести в таблицу 8.П.1.

Таблица 8.П.1. Результаты расчетов.

	Расчеты	$I_{г\text{ср}}$	ВДК <sub>р.з</sub> ср., мг/м <sup>3</sup>	ПДК <sub>р.з</sub>	% откл.	Выводы
Веще- ство1	Расчеты по ф-м 1,2					
	Расчеты по ф-м 3-19					
	Расчеты по ф-м 20-26					
	Расчеты по ф-м 27-33					
Веще- ство2	Расчеты по ф-м 1,2					
	Расчеты по ф-м 3-19					
	Расчеты по ф-м 20-26					
	Расчеты по ф-м 27-33					

## **2.Расчет ВДК воздуха рабочей зоны**

Рабочая зона — пространство, ограниченное по высоте 2 м над уровнем пола или площадки, на которых находятся места постоянного или непостоянного (временного) пребывания работающих.

Формулы для расчета ВДК химических соединений в воздушной среде рабочей зоны выведены методом регрессионного анализа. Узаконенные ПДК<sub>р.з</sub> сопоставлялись с различными показателями токсичности и физико-химических свойств веществ.

## 2.1. Расчет ориентировочных ВДК<sub>р.з</sub> по показателям токсичности

*а). Формулы для расчета ВДК<sub>р.з</sub> летучих органических соединений:*

$$\lg \text{ВДК}_{р.з} = 0,91 \lg \text{LC}_{50} - 2,7 + \lg M, (1)$$

$$\lg \text{ВДК}_{р.з} = 1,53 \lg \text{LD}_{50} - 5,7 + \lg M. (2)$$

LC<sub>50</sub> - смертельная концентрация для 50% мышей при ингаляционной заправке в течение 2 часов и недельном периоде наблюдения, выраженная в мМ/дм<sup>3</sup>;

LD<sub>50</sub> – смертельная доза для 50% мышей при введении вещества в желудок в 0,2 мл рафинированного подсолнечного масла, выраженная мМ/кг;

*б). Расчет ВДК<sub>р.з</sub> органических соединений по LC<sub>50</sub>*

В таблице 8.П.2 приведены уравнения для расчета ВДК<sub>р.з</sub> разных классов и групп органических соединений. Значения LC<sub>50</sub> в уравнениях (3-14) даны в мг/л, а в уравнениях (13-17) – в мМ/л

Таблица 8.П.2. Формулы для расчета ВДК<sub>р.з</sub> по LC<sub>50</sub>

№	Класс или группа соединений	Уравнения
1	Кетоны непредельные алифатические	ВДК <sub>р.з</sub> = 0,015 LC <sub>50</sub> (3)
2	Хлоруглеводороды непредельные с одной или двумя двойными связями	ВДК <sub>р.з</sub> = 0,2 LC <sub>50</sub> (4)
3	Бромуглеводороды	ВДК <sub>р.з</sub> = 0,25 LC <sub>50</sub> (5)
4	Эфиры простые алифатические непредельные	ВДК <sub>р.з</sub> = 0,3 LC <sub>50</sub> (6)
5	Углеводороды алифатические, циклические, ароматические с непредельной связью в открытой цепи	ВДК <sub>р.з</sub> = 0,4 LC <sub>50</sub> (7)
6	Гетероциклические соединения, хлоруглеводороды алифатические предельные, эфиры сложные хлорированные	ВДК <sub>р.з</sub> = 0,5 LC <sub>50</sub> (8)
7	Нитросоединения алифатические с 3-мя и 4-мя группами NO <sub>2</sub> , а также некоторые динитроароматические соединения	ВДК <sub>р.з</sub> = 0,63 LC <sub>50</sub> (9)
8	Фторированные органические кислоты	ВДК <sub>р.з</sub> = 0,016 LC <sub>50</sub> до

		0,5 LC50 (10)
9	Амины, углеводороды предельные алифатические, эфиры предельные простые алифатические, эфиры сложные (без фосфора)	ВДК <sub>р.з</sub> = LC50 (11)
10	Нитросоединения	ВДК <sub>р.з</sub> = 2,0 LC50 (12)
11	Ацетаты и акрилаты, органические кислоты и их ангидриды, хлорангидриды органических кислот, хлорбензолы, хлорсилолы, хлорнафталины за исключением гексахлорбензола	ВДК <sub>р.з</sub> = 2,5 LC50 (13)
12	Кетоны предельные алифатические	ВДК <sub>р.з</sub> = 8,0 LC50 (14)
13	Спирты предельные алифатические, фенолы без непредельных боковых цепей	lg ВДК <sub>р.з</sub> = 0,286 LC50 - 0,75+ lgM (15)
14	Спирты непредельные алифатические с одной двойной связью	lg ВДК <sub>р.з</sub> = 0,286 LC50 - 1,10+ lgM (16)
15	Спирты непредельные алифатические с двумя двойными или одной тройной связью	lg ВДК <sub>р.з</sub> = 0,286 LC50 - 1,35+ lgM (17)
16	Альдегиды	lg ВДК <sub>р.з</sub> = 0,53 LC50 - 0,91+ lgM (18)
17	Нитриты, цианиды, изоцианаты, соединения, содержащие C-N или C=N связи	lg ВДК <sub>р.з</sub> = 0,78 LC50 - 0,67+ lgM (19)___

**в). Расчет ВДК<sub>р.з</sub> органических соединений по LD<sub>50</sub>**

Расчет ВДК<sub>р.з</sub> органических соединений, находящихся в воздухе в виде смеси паров и аэрозоля, производится по уравнениям (20-26), исходя из величины LD<sub>50</sub> при введении в желудок (табл. 8.П.3).

Таблица 8.П.3. Формулы для расчета ВДК<sub>р.з</sub> по LD<sub>50</sub>

Класс соединений	Уравнение
Углеводороды	ВДК <sub>р.з</sub> = 0,016 LD <sub>50</sub> (20)
Галогенсодержащие углеводороды	ВДК <sub>р.з</sub> = 0,001 LD <sub>50</sub> (21)
Спирты	ВДК <sub>р.з</sub> = 0,0025 LD <sub>50</sub> (22)
Амины	ВДК <sub>р.з</sub> = 0,005 LD <sub>50</sub> (23)
Нитросоединения	ВДК <sub>р.з</sub> = 0,002 LD <sub>50</sub> (24)

Гетероциклические  
соединения

$$\text{ВДК}_{\text{p.з}} = 0,002 \text{ LD}_{50} \quad (25)$$

Сложные эфиры

$$\text{ВДК}_{\text{p.з}} = 0,002 \text{ LD}_{50} \quad (26)$$

## 2.2. Расчет ориентировочных $\text{ВДК}_{\text{p.з}}$ по физико-химическим константам

При отсутствии данных о показателях токсичности рекомендуется расчет ориентировочных  $\text{ВДК}_{\text{p.з}}$  по физико-химическим константам. Однако в настоящее время подобные расчеты рекомендуются только для органических веществ, физико-химические константы которых укладываются в следующие границы:

молекулярный вес	от 30 до 300
плотность ( $d$ г/см <sup>3</sup> )	от 0,6 до 2,0
температура кипения	от -100°C до +300°C
температура плавления	от -190°C до +180°C
показатель преломления ( $n_D$ )	от 1,3 до 1,6

Расчет следует проводить по одной из приведенных ниже формул, в основании каждой из которых находится одна из физико-химических констант:

$$\lg \text{ВДК}_{\text{p.з}} = 0,058 \sigma + 1,12 + \lg M; \quad (27)$$

$$\lg \text{ВДК}_{\text{p.з}} = 10 n_D + 14,2 + \lg M; \quad (28)$$

$$\lg \text{ВДК}_{\text{p.з}} = -0,012 t_{\text{пл}} - 1,2 + \lg M; \quad (29)$$

$$\lg \text{ВДК}_{\text{p.з}} = -0,01 M + 0,4 + \lg M; \quad (30)$$

$$\lg \text{ВДК}_{\text{p.з}} = -0,01 t_{\text{кип}} + 0,6 + \lg M; \quad (31)$$

$$\lg \text{ВДК}_{\text{p.з}} = 0,48 \lg P - 1,0 + \lg M; \quad (32)$$

$$\lg \text{ВДК}_{\text{p.з}} = -2,2 d + 1,6 + \lg M, \quad (33)$$

где  $\text{ВДК}_{\text{p.з}}$  - выражены в мг/м<sup>3</sup>,

$\sigma$  – поверхностное натяжение жидкости в дин/см при 20°C,

$n_D$  – показатель преломления,

$t_{\text{пл}}$  – температура плавления,

$M$  – молекулярный вес,

$t_{\text{кип}}$  – температура кипения,

$P$  – упругость пара в мм рт. ст.,

$d$  – плотность (г/см<sup>3</sup>).

Расчет по одной константе редко бывает удовлетворительным. Рекомендуется провести расчет по всем имеющимся константам данного вещества (как правило, не меньше чем по двум). Расчет



доводится до  $Ig$  ВДК<sub>р.з</sub> и берется число по среднему логарифму из всех рассчитанных по разным физико-химическим свойствам.

При расчете ВДК<sub>р.з</sub> по физико-химическим константам по возможности следует отдавать предпочтение поверхностному натяжению и температуре плавления; во вторую очередь – поверхностному натяжению и плотности; в третью (при отсутствии данных о поверхностном натяжении) – плотности и температуре плавления. При отсутствии сведений о поверхностном натяжении и температуре плавления расчет рекомендуется проводить по плотности и температуре кипения или показателю преломления. При отсутствии данных о поверхностном натяжении и плотности целесообразно использовать температуру плавления и показатель преломления.

При расчете по трем константам в отсутствии данных о поверхностном натяжении следует использовать наиболее часто известные константы: температуру плавления, плотность и молекулярный вес.

Приведенные эмпирические формулы выведены на основании сопоставления с установленными предельно допустимыми концентрациями физико-химических констант различных органических веществ, обладающих как неспецифическим, так и специфическим действием. Расчет ВДК<sub>р.з</sub> по любой из формул, базирующихся на физико-химических свойствах, для веществ с крайними типами действия (резко выраженным специфическим или, наоборот, преимущественно неспецифическим) дает значительные отклонения от узаконенных или рекомендованных предельно допустимых концентраций.

При этом расчетные ВДК<sub>р.з</sub> для веществ, обладающих малой химической активностью и преимущественно неспецифическим действием, оказываются заниженными, а для веществ с выраженной химической активностью и преимущественно специфическим действием – завышенными (что наиболее опасно). Поэтому для ряда веществ расчет ВДК<sub>р.з</sub> по физико-химическим константам требует применения поправок, выраженных в логарифмах, на химическое строение этих веществ.

При расчете ВДК<sub>р.з</sub> по формулам (27-33) для веществ, относящихся к некоторым классам химических соединений, требуется внесение в окончательный результат расчета специальных попра-

вок (логарифм рассчитанной ВДК<sub>р,з</sub> должен быть увеличен или уменьшен на величину в табл. 8.П.4.)

Таблица 8.П.4. Поправки при расчете ВДК<sub>р,з</sub>

Рекомендуется применение следующих поправок на химическое строение вещества:		
1)	насыщенные алифатические углеводороды	+ 0,5
2)	насыщенные кетоны, спирты, простые и сложные эфиры жирного ряда	+ 0,5
3)	углеводороды циклические насыщенные и с бензольным кольцом (за исключением бензола и первых членов гомологического ряда)	+ 0,5
4)	соединения с тройной связью в прямой цепи	- 0,5
5)	амины жирного ряда	-1,0
6)	анилин и его производные	-1,0
7)	ангидриды кислот	-1,0
8)	циклические соединения, содержащие в боковой цепи группу NO <sub>2</sub>	-1,0
9)	соединения с группой ONO <sub>2</sub> в прямой цепи	-1,0
10)	наличие двойной или тройной связи вместе с активными элементом или группой (Cl, Br, F, NO <sub>2</sub> , OH) в прямой цепи	-1,0
11)	вещества, содержащие эпоксигруппу	-1,5
12)	фосфорорганические соединения	-1,5
13)	альдегиды	-1,5
14)	соединения, отщепляющие группу CN	-2,0

### 2.3. Примеры расчетов ориентировочных ВДК<sub>р,з</sub> по показателям токсичности и по физико-химическим константам

#### 1. Расчет ориентировочного значения ВДК<sub>р,з</sub> паров винилацетата по LC<sub>50</sub>.

$LC_{50} = 4,7 \text{ мг/дм}^3$ ;  $M = 86$ ;  $LC_{50} \text{ в мг/дм}^3 = 4,7:86 = 0,055$ ;  $\lg LC_{50} \text{ в мг/дм}^3 = 2,74$  или  $-1,26$ ;  $\lg M = 1,93$ ;

$\lg \text{ВДК}_{р,з} = 0,91 \cdot (-1,26) + 0,1 + 1,93 = -1,15 + 0,1 + 1,93 = 0,88$ ;

$\text{ВДК}_{р,з} = 7,6 \approx 8 \text{ мг/м}^3$  (узаконенная ПДК =  $10 \text{ мг/м}^3$ ).

#### 2. Расчет ориентировочного значения ПДК паров этиленоксида по физико-химическим константам

$M = 44$ ;  $d = 0,887$ ;  $t^0_{\text{кип.}} = 10,7^\circ$  (формулы 30, 33, 31).

$$\lg \text{ВДК}_{\text{p.3}} = -0,01 \cdot M + 0,4 + \lg M = -0,01 \cdot 44 + 0,4 + 1,64 = 1,60. \lg \text{ВДК}_{\text{p.3}} = -0,01 \cdot t_{\text{крит.}}^0 + 0,6 + \lg M = -0,01 \cdot 10,7 + 0,6 + 1,64 = 2,13.$$

$$\lg \text{ВДК}_{\text{p.3}} = -2,2 \cdot d + 1,6 + \lg M = -2,2 \cdot 0,887 + 1,6 + 1,64 = 1,29.$$

$$\text{Средний } \lg \text{ВДК}_{\text{p.3}} = (1,60 + 2,13 + 1,29) : 3 = 1,67.$$

В полученный конечный результат расчета следует внести поправку на химическое строение этиленоксида (Таблица 8.П.4). Для подобных соединений (содержащих эпоксигруппу) предусмотрена поправка, равная -1,5.

$$\lg \text{ВДК}_{\text{p.3}} = 1,67 - 1,5 = 0,17.$$

$$\text{ВДК}_{\text{p.3}} = 1,48 \approx 1,5 \text{ мг/м}^3 \text{ (узаконенная ПДК} = 1 \text{ мг/м}^3 \text{)}.$$

#### **8.4. Контрольные вопросы**

1. Что такое  $\text{ВДК}_{\text{p.3}}$ ,
2. Расчет  $\text{ВДК}_{\text{p.3}}$  по физико-химическим константам.
3. Расчет  $\text{ВДК}_{\text{p.3}}$  по показателям токсичности
4. Преимущества и недостатки расчетных методов определения  $\text{ВДК}_{\text{p.3}}$

## **2.6. Соотношение между концентрацией яда, временем его действия и возникновением эффекта. Влияние различных факторов на действие ядов**

*Зависимость концентрации яда от времени его действия и возникновением токсического эффекта. Формулы Габера, Майера. Хроноконцентрационные и концентрационные яды. Влияние температуры, влажности воздуха, количества кислорода, УФ облучения и ионизирующей радиации на развитие токсического эффекта ядов. Зависимость развития токсического эффекта от биологических особенностей организма. Влияние физико-химических свойств и строения токсиканта развитие токсического эффекта.*

К количественным характеристикам токсиканта относятся:

- концентрация токсиканта в организме;
- время его контакта с организмом.

Зависимость токсического эффекта яда ( $W$ ) от его концентрации ( $C$ ) и времени воздействия ( $T$ ) описывается следующими уравнениями:

а) Уравнение Габера:

$$W = C \cdot T$$

б) Уравнение Майера:

$$W = k \cdot C,$$

где  $k$  – постоянная, зависящая от свойств яда.

Яды, токсический эффект которых описывается уравнением Майера, называются *концентрационными ядами*

К концентрационным ядам относятся вещества, действие которых зависит главным образом от концентрации, а не от времени.

Типичными примерами такого вида веществ могут служить многие летучие наркотики, местноанестезирующие вещества (кураре, кокаин).

Яды, токсический эффект которых описывается уравнением Габера, называются *хроноконцентрационными ядами*

Хроноконцентрационными ядами являются вещества, токсический эффект которых весьма существенно зависит от времени воздействия.

К такому типу веществ относится фосген и яды, оказывающие действие на обмен веществ и на ферментные системы, особенно в тех случаях, когда яд играет роль катализатора (например карбонил никеля, фосген, ацетон).

Примером яда, при воздействии которого зависимость Габера между тремя указанными показателями сохраняется более или менее удовлетворительно, является фосген.

Для фосгена время воздействия и концентрация, приводящие к смерти кошек от отека легких, определяются следующим уравнением:

$$C \cdot t = 450.$$

$C \cdot t$  оставалось неизменным и равнялось  $\sim 450$ . Поэтому при концентрации фосгена 45 мг/м<sup>3</sup> время воздействия составит около 10 минут, а при 10 мг/м<sup>3</sup> – 45 минут.

### **Факторы, определяющие токсическое действие веществ**

К факторам, определяющим токсическое действие вещества, относятся:

### 1. Свойства токсиканта:

- химическая структура;
- физико-химические свойства;
- размеры, масса
- токсическая доза и концентрация в биосредах;
- характер связи с рецепторами токсичности;
- особенности распределения в биосредах;
- степень химической чистоты и наличие примесей;
- устойчивость и характер изменений при хранении
- способ, вид, скорость поступления в организм;
- • возможность кумуляции и привыкание к ядам;
- • совместное действие с другими токсичными веществами

или

### 2. Биологическая особенность организма

- видовая чувствительность;
- влияние массы тела, питания и физической нагрузки;
- половая принадлежность;
- возрастные особенности;
- индивидуальная вариабельность и наследственность;
- влияние биоритмов;
- возможность развития аллергии и токсикомании;
- общее состояние здоровья пострадавшего

### 3. Факторы внешней среды:

- Температура ОС
- Влажность воздуха
- Влияние кислорода
- УФ-облучение.
- Ионизирующая радиация

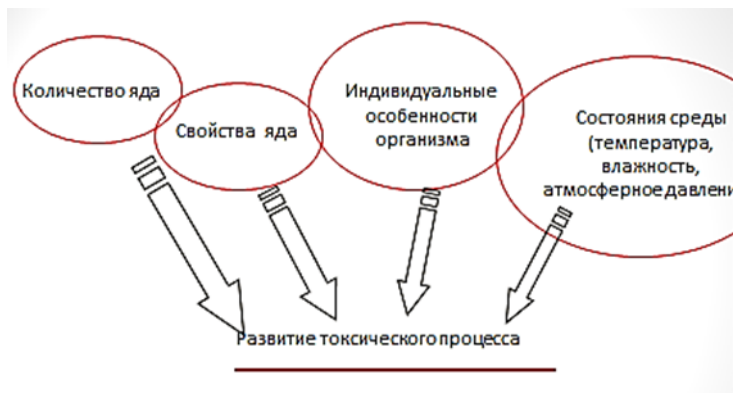


Рисунок 2.6.1. Факторы, определяющие токсическое действие веществ

Токсичность разных веществ не одинакова. Поскольку она проявляется во взаимодействии ксенобиотика с биологической системой, её величина зависит от свойств как токсиканта, так и биосистемы и в конечном итоге определяется:

- 1) Способностью вещества достичь структуры-мишени, взаимодействие с которой инициирует токсический процесс;
- 2) Характером и прочностью связи, образующейся между токсикантом и структурой-мишенью;
- 3) Значением структуры-мишени для поддержания гомеостаза в организме.

Строение биологических систем, особенности их морфофункциональной организации в значительной степени неизменны в масштабах исторически обозримого времени. В этой связи, поскольку вещество обладает вполне определенными свойствами, оно оказывает на организм (биологическую систему) воспроизводимый с известным постоянством эффект. Изменение свойств действующего фактора (воздействие другим веществом) будет сопровождаться качественными и/или количественными изменениями развивающихся эффектов. Важнейшим принципом токсикологии является зависимость качественных и количественных характеристик развивающегося токсического процесса от строения действующего вещества.

### **Свойства токсиканта**

Строение вещества определяет размеры молекулы, её массу, растворимость, летучесть, агрегатное состояние при нормальных условиях и химическую активность. Все эти свойства влияют на токсичность вещества, вместе с тем, ни одно из них не является единственно значимым.

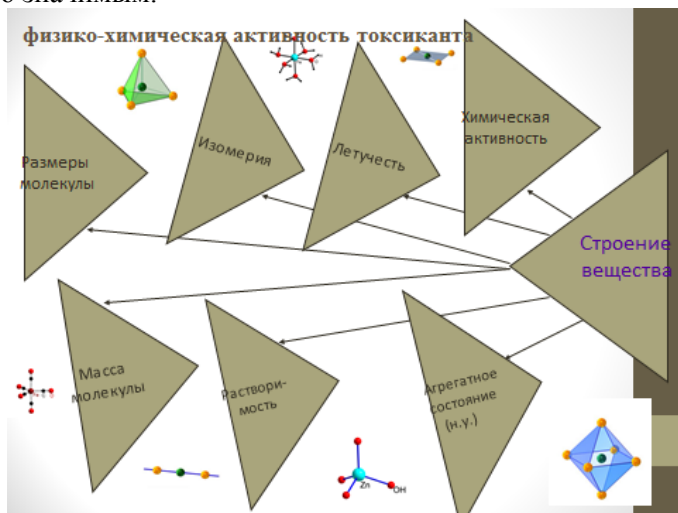


Рисунок 2.6.2.

### **Размеры молекулы**

Размеры молекулы токсиканта оказывают влияние на его биологическую активность в силу ряда причин:

1.) С увеличением молекулярной массы затрудняется процесс поступления токсиканта в организм и распределения его в органах и тканях. Низкомолекулярные, инертные в химическом отношении вещества в виде газа или в форме раствора, как правило, легко проникают в кровь через лёгкие, желудочно-кишечный тракт, иногда и кожу, быстро распределяются в тканях, проходя через гистогематические барьеры. Однако уже для низкомолекулярных соединений способность проникать через барьеры во многом определяется растворимостью. Гидрофильные молекулы даже с молекулярной массой 50-100 обладают ограниченной способностью проникать, например, через слизистые оболочки. Для высокомолекулярных соединений процесс прохождения через барьерные структуры, как правило, затруднен. С другой стороны липофильные вещества, по-

рой, не смотря на большие размеры молекул, относительно легко проходят через биологические барьеры. Большие молекулы веществ плохо растворимых в воде и липидах (искусственные и естественные полимеры) практически не проникают во внутренние среды организма и, следовательно, не обладают общетоксическим действием.

2.) С увеличением молекулярной массы увеличивается число возможных изомерных форм молекулы токсиканта и, одновременно, возрастает специфичность их действия. Поскольку структуры организма, вступающие во взаимодействие с токсикантом, в большинстве случаев имеют вполне определённую пространственную организацию, активность действующего вещества существенно зависит от его конформации. Чем больше молекула, тем отчетливее выступает эта зависимость. Так, низкомолекулярные предельные углеводороды и некоторые их производные действуют практически неспецифично, причем, как на одноклеточные, так и на сложно организованные многоклеточные организмы. Малые размеры этих молекул обуславливают ограниченное количество их изомерных форм, а следовательно увеличивают количество участков их неспецифического связывания в организме. С увеличением размеров молекул веществ возрастает число токсикантов, имеющих одинаковую массу и близкое строение, но обладающих совершенно различной токсичностью. Так, из более чем 100 изомеров тетрахлор-парадихлорбензодихлорина, высокой токсичностью обладает лишь один: 2,3,7,8-тетрахлор-пара-дихлорбензодихлорин.

3.) С увеличением размеров молекулы возрастает вероятность взаимодействия токсикантов с биосубстратом за счет сил Ван-дер-Ваальса (смниже). Чем больше размеры молекулы, тем большее число атомов токсиканта контактирует с участком его связывания, тем прочнее формирующаяся при этом связь. Поскольку большие молекулы обладают известной "гибкостью", это в ещё большей степени способствует "прижиманию" лиганда к рецептору, то есть увеличению его аффинности. В основном за счет сил Ван-дер-Ваальса нейромедиаторы, гормоны (и другие эндогенные биорегуляторы) взаимодействуют с рецепторным аппаратом клеток, органов, тканей. Однако силы эти, как правило, не велики и сразу после воздействия происходит диссоциация комплекса биорегулятор-



рецептор. Отдельные токсиканты, напоминающие строением эндогенные биологически активные вещества, также вступают во взаимодействие с рецепторами, имитируя (агонисты) их эффекты. Такой механизм лежит в основе токсического действия многих алкалоидов (никотина, анабазина и др.), гликозидов, синтетических токсикантов и т.д.

### ***Геометрия молекулы токсиканта***

Большое количество химических веществ, отличающихся высокой токсичностью, существует в форме изомеров. Основные формы изомерии это: структурная, оптическая, геометрическая, таутомерия.

У низкомолекулярных веществ, таких как дихлорэтан, различия пространственной организации изомеров незначительно сказываются на их биологической активности. Значительные различия наблюдаются при действии крупных молекул токсикантов, преимущественно взаимодействующих с определённым образом пространственно организованными специфическими рецепторами для эндогенных биорегуляторов. Так, если оценить размеры большинства известных нейромедиаторов, то выясняется, что молекулярная масса большинства из них лежит в интервале 160 - 190. Молекулы ацетилхолина и адреналина состоят из 26 атомов, серотонина - 25, норадреналина - 23. Естественно ожидать, что и токсиканты, взаимодействующие с рецепторами этих нейромедиаторов, должны иметь близкие размеры и, следовательно, вполне определённую пространственную организацию. В этом случае роль изомерии в биологической активности веществ возрастает.

*Основные закономерности, определяющие влияние изомерии на токсичность веществ состоят в следующем:*

1. Чем специфичнее взаимодействие вещества и рецептора, тем отчетливее различия в действии изомеров. Поскольку токсичность в значительной степени определяется специфичностью взаимодействия токсиканта со структурами-мишенями, имеющими большое значение в поддержании гомеостаза в организме, можно утверждать, что чем выше токсичность вещества, тем существеннее различия биологической активности его изомеров.

2. Если асимметричный атом в молекуле токсиканта занимает ключевую позицию, определяющую во многом его эффект, то раз-

личия в действии изомеров, как правило, существенны. И напротив, если асимметричный атом находится в положении, не определяющем биологический эффект, то стереоизомеры обладают практически одинаковой токсичностью.

3. Чем жестче конформация рецептора, тем более выражены различия активности, действующих на него изомеров токсиканта.. Различия в токсичности стереоизомеров могут быть связаны не только с особенностями их токсикодинамики, но и токсикокинетики (активный транспорт через мембраны, метаболизм).

### ***Химическая структура***

Не существует общих закономерностей типа «токсичность-структура соединения», однако некоторые правила, действующие в рамках определенных классов соединений или гомологических рядов, установлены:

- правило Ричардсона: в гомологическом ряду углеводородов токсичность возрастает. Это правило применимо для веществ алифатического ряда, спиртов (кроме метилового), однако оно не подтверждается для рядов ароматических соединений;

- правило кратных связей: токсичность органических соединений

возрастает с увеличением числа ненасыщенных связей, например, от этана ( $\text{CH}_3\text{-CH}_3$ ) к этилену ( $\text{CH}_2=\text{CH}_2$ ) и, далее, к ацетилену ( $\text{CH}\equiv\text{CH}$ );

- правило разветвленных цепей: токсичность органических веществ снижается с увеличением разветвленности цепи. Это правило справедливо для многих линейных и циклических углеводородов и спиртов (известно, например, что изогептан и изооктан менее ядовиты, чем гептан и октан, пропиловый и бутиловый спирты - более сильные наркотики, нежели изопропиловый и изобутиловый и т.п.);

- замыкание цепи углеродных атомов ведет к увеличению силы действия углеводородов (пары циклопропана, циклогексана, циклопентана и их гомологов действуют сильнее, чем пары соответствующих метановых углеводородов - пропана, пентана, гексана);

- введение в молекулу гидроксильной группы обычно ослабляет силу действия соединения в связи с увеличением его растворимости (так, например, спирты менее токсичны, чем соответствующие углеводороды);

- изменение характера действия (как правило, возрастание токсичности наблюдается при введении в молекулу атомов галогенов, метильных, amino-и нитрогрупп. Так, введение в молекулу органических соединений хлора и фтора придает им раздражающие свойства и, как правило, увеличивает их токсичность

### ***Физико-химические свойства вещества***

Физико-химические свойства веществ существенным образом сказываются на их токсичности. Определяющими являются: растворимость в воде, растворимость в липидах, кислотно-основная природа токсиканта.

#### *1.) Растворимость в воде.*

Растворимость токсиканта в воде - необходимое условие его реорбции во внутренние среды организма:(*corpora non agunt nisi soluta* -что не растворяется, то не действует). Полярность молекулы воды требует и от токсиканта известной полярности. Поэтому растворимость вещества в воде зависит от наличия и количества в его молекуле полярных групп и их строения. Некоторые вещества проявляют свойства кислот или оснований и, следовательно, могут находиться в растворе в протонированной или депротонированной форме, это сказывается на их растворимости

#### *2.) Растворимость в липидах.*

Растворимость в липидах имеет основное значение для пророспроникновения и распределения больших молекул токсикантов в организме. Кроме того, чем выше растворимость вещества в липидах, тем хуже оно выводится из организма. Мерой жирорастворимости токсикантов является количество вещества, способное к растворению в единице объема жидких масел или органических растворителей.

Нерастворимые в жирах молекулы могут попасть в организм из окружающей среды лишь в том случае, если они проходят через поры биологических мембран, либо переносятся через барьеры с помощью специальных механизмов, например, пиноцитоза и т.д. Большие, нерастворимые в липидах вещества, как правило, относятся к числу малотоксичных.

Жирорастворимость и водорастворимость - связанные между собой свойства. Чем полярнее молекула вещества, тем лучше она растворяется в воде и хуже - в липидах. Наибольшей биологиче-

ской активностью, как правило, обладают токсиканты с промежуточной растворимостью. В этой связи важной для токсикологии характеристикой является коэффициент распределения вещества в средах: масло/вода или гептан/вода. Для некоторых веществ их биологическая активность пропорциональна величине этого коэффициента

Для специфического взаимодействия токсиканта со структурой-мишенью растворимость в воде или липидах имеет неупорядоченное значение.

### *3.) Кислотно-основная природа токсиканта.*

Многочисленные токсиканты являются слабыми кислотами или основаниями, то есть могут, в зависимости от рН среды, находиться в протонированной или депротонированной форме. Часто ионизация токсиканта сопровождается усилением его сродства к рецептору, однако одновременно затрудняется прохождение молекулы через биологические барьеры. Сильные кислоты и щелочи (полностью диссоциирующие в водных растворах), при действии на ткани организма, резко изменяя рН, вызывают денатурацию макромолекул клеток. Этот процесс лежит в основе химического ожога кровных тканей.

### ***Стабильность в среде***

Биологическое действие токсикант может оказывать лишь при условии его достаточной стабильности в окружающей среде и средах организма. Если вещество нестабильно, то развивающийся эффект связан с воздействием продуктов его превращения. Активные в химическом отношении вещества редко становятся непосредственными причинами общетоксического действия. Эти вещества, либо уже в окружающей среде вступают в химические реакции, превращаясь в более инертные, но относительно стабильные соединения, либо реагируют с покровными тканями организма (кожей, слизистыми), растрачивая свой химический потенциал на их альтерацию (местное действие). После попадания в организм большая часть ксенобиотиков с различной скоростью подвергается биотрансформации. Так, при поступлении в желудочно-кишечный тракт пептиды и белковые молекулы (например, тетанотоксин) быстро инактивируются пептидазами и протеиназами. В процессе разрушения токсикантов различного строения участвует и кишеч-

ная флора. Метаболизм ксенобиотиков завершается в крови и тканях после их резорбции. Поэтому, порой, очень трудно решить, какое именно вещество является непосредственно действующим началом развивающегося токсического процесса.

### ***Химические свойства***

Взаимодействие токсиканта с молекулами-мишенями организма подчиняется тем же закономерностям, что и любая другая химическая реакция, протекающая *ex vivo* и, следовательно, во многом зависит от его химических свойств. Большинство высокотоксичных соединений - инертные в химическом отношении молекулы. Сила межмолекулярного взаимодействия между токсикантом и биологической молекулой-мишенью действует, как правило, локально; образующаяся связь способна к диссоциации. Высвободившаяся из связи с токсикантом биомишень восстанавливает исходные свойства. В подобных случаях достаточно элиминировать не связавшуюся часть токсиканта из организма для того, чтобы сдвинуть химическое равновесие в сторону разрушения комплекса токсикант-мишень, и, тем самым, устранить действие яда. Иногда между токсикантом и молекулой-мишенью образуются прочные связи. В этих случаях разрушить комплекс токсикант-биомишень порой возможно только с помощью других средств, образующих с ядом еще более прочные комплексы. В частности, для восстановления активности ацетилхолинэстеразы, ингибированной фосфорорганическими соединениями (ФОС), применяют вещества из группы оксимов, вступающие во взаимодействие с токсикантами и вызывающие тем самым дефосфорилирование активного центра энзима.

### ***Типы химических связей, образующихся между токсикантами и молекулами-мишенями организма***

При взаимодействии токсиканта с биологическими структурами-мишенями могут образовываться различные типы химических связей.

Таблица 2.6.1. Различные типы связей, формирующихся между токсикантами и молекулами-мишенями организма

Тип связи	Энергия связи, ккал/моль	Токсическое действие
• Ковалентная • (например, для ФОС)	50-140	Антихолинэстеразное специфическое действие (необратимое)
• Ионная (F- с Ca <sup>2+</sup> ) нераств. соед.	5-10	Неспецифическое наркотическое действие (обратимое)
• Водородная	2-5	
• Ван-дер-Ваальсова	0,5 - 1	

*Ионная связь.* В водных растворах многие вещества диссоциируют с образованием ионов. Токсические последствия подобного взаимодействия в организме развиваются в случае образования нерастворимого в воде комплекса иона-токсиканта с биологически значимым ионом-мишенью. Например, при интоксикации фторидами, ион фтора может вступать во взаимодействие с ионом кальция. В итоге образуется нерастворимый фторид кальция. Развивающаяся гипокальциемия имеет определенное значение для развития и проявления интоксикации..

*Ковалентная связь.* Энергия ковалентной связи велика и составляет 200 - 400 кДж/моль. Высокая стабильность связи этого типа означает практически необратимый характер присоединения токсиканта к структуре-мишени. Примерами веществ, образующих с биомолекулами подобную связь, являются ФОС (взаимодействуют с серином, входящим в структуру активного центра ацетилхолинэстеразы), иприты (взаимодействуют с пуриновыми основаниями нуклеиновых кислот), а также целый ряд других распространенных токсикантов (метилбромид, метилхлорид, этиленоксид и др.). Вследствие прочности образовавшейся связи, разрушение комплекса токсикант-биомшень возможно только с помощью специальных средств (например, реактиваторов ХЭ при интоксикации ФОС).

*Водородная связь.* Водородная связь может образовываться как между молекулами, так и между атомами внутри молекул. Энергия связи не велика и в водном растворе составляет около 20 кДж/мол. Её прочность во многом зависит от строения взаимодействующих

веществ, в частности, от степени электроотрицательности атомов, связанных с водородом.

Водородные связи имеют очень большое значение для поддержания пространственной структуры белков, нуклеиновых кислот и других высокомолекулярных соединений. Вещества, способные разрушать водородную связь, могут нарушать пространственную структуру макромолекул (явление интерколации: встраивание молекул акридина, этидиумбромида между плоскостями, образуемыми витками спирали молекулы ДНК). В состав молекул токсикантов также входят группы, способные участвовать в образовании водородных связей. Если эти группы (X-H) являются структурными элементами "активного" радикала токсиканта, то они участвуют в образовании сложной связи вещества с молекулой-мишенью. Поскольку водородные связи являются по сути электростатическими, их сила ослабевает в присутствии веществ, обладающих свойствами диэлектриков ("неэлектролитов").

*Связи Ван-дер-Ваальса.* Энергия образующейся связи мала, однако она существенно возрастает при увеличении числа участков контакта между взаимодействующими молекулами. Со стороны токсиканта это могут быть ароматические, гетероциклические, алкильные радикалы; со стороны рецептора - неполярные участки молекул аминокислот (лейцин, валин, аланин, пролин и др.). Вклад каждой -CH<sub>2</sub>- группы алкильной цепи во взаимодействие оценивается в 2 - 4 кдж/мол. При тесном контакте больших неполярных молекул энергия связи может достичь очень больших величин. Поэтому при образовании комплекса токсикант-биомишень силы Ван-дер-Ваальса могут обеспечивать очень прочную фиксацию ксенобиотика. Действующая сила, ответственная за формирование связи, обратно пропорциональна седьмой степени расстояния между взаимодействующими молекулами. Поэтому она не может обеспечить притяжение молекул токсиканта, свободно циркулирующих в биосредах, к рецептору. В этом процессе первостепенную роль играют силы электростатического взаимодействия. Однако после того как контакт между токсикантом и рецептором осуществился силы Ван-дер-Ваальса обеспечивают его ориентацию и плотную фиксацию.

*Гидрофобное взаимодействие.* Движущей силой образования связи является рост энтропии целостной системы растворитель -

растворенные молекулы. Структурная организация гидрофобных, взаимодействующих молекул возрастает (уменьшение энтропии), но при этом существенно дезорганизуется (энтропия возрастает) структура растворителя (воды). Гидрофобные связи имеют большое значение при взаимодействии неполярных молекул ксенобиотиков с клеточными и внутриклеточными мембранами, для образования их комплексов с белками, при этом возможно нарушение конформации макромолекул.

В процессе взаимодействия низкомолекулярного вещества с биомишенью практически всегда формируется несколько типов связей, поскольку молекула токсиканта, как правило, включает полярный (иногда даже ионизированный), и неполярный фрагменты.

### **Биологическая особенность организма**

#### ***Видовая чувствительность к ядам***

В настоящее время общепризнанным является факт о различной видовой чувствительности животных к ядам

Эти знания очень важны, так как данные о токсичности, полученные в эксперименте на животных, экстраполируются на человека при решении задач гигиенической регламентации. Например, известно, что человек в 2–3 раза чувствительнее к фтору, чем крысы, в 3 раза – к нитритам, в 5 раз – к мышьяку, в 1,5 раза – к свинцу, в 4 раза – к ртути и т. д.

Прежде всего видовое различие животных по отношению к ядам зависит от

- обмена веществ.
- от степени сложности и дифференцированности ЦНС,
- уровня развития регуляторных механизмов физиологических функций,
- продолжительности жизни,
- размера животных.

Хорошо коррелирует ряд показателей проявления токсического эффекта с весом тела животных (чем больше вес, тем меньше токсический эффект).

Видовые различия животных по отношению к ядам зависят от особенностей обмена веществ.



Глютаминовая конъюгация возможна у человека, но в животном мире обнаружена только у шимпанзе. Скорость метаболизма может меняться у разных видов. Эти различия часто очень значительны.

Существенное влияние в индивидуальной реакции организма на химическое соединение имеют тип и состояние высшей нервной деятельности. Животные, занимающие более высокое положение в эволюционном ряду, чувствительнее к большинству нейротропных химических соединений, действующих преимущественно на центральную нервную систему. Большие одинаковые дозы фосфорорганических соединений на морских свинок действуют в 4 раза сильнее, чем на мышей, и в сотни раз сильнее, чем на лягушек.

Человек оказался более чувствителен ко многим химическим веществам, чем теплокровные животные. В 5 раз человек чувствительнее к серебру, чем морские свинки и кролики, и в 25 раз, чем крысы. К таким соединениям, как героин, атропин, морфин, человек чувствительнее в десятки раз.

### ***Половая принадлежность***

Влияние пола на токсический эффект в наше время является наименее выясненным, так как экспериментальные данные весьма противоречивы. В исследованиях одних авторов более чувствительными оказываются самки, в экспериментах других – самцы. Противоречивыми оказываются и данные, полученные на людях в условиях случайных интоксикаций.

Исследования состояния здоровья мужчин и женщин на производстве борной кислоты показали половое различие в чувствительности к яду по следующим заболеваниям: невралгия наблюдалась у 15% женщин, в то время как у мужчин это заболевание отсутствовало; хронический полиартрит встречался в 9 раз, колит и цистит в 4 раза, дискинезия в 5 раз, чаще у женщин, чем у мужчин, в то время как хронический бронхит у мужчин встречался в 5 раз чаще, чем у женщин и т. д. Эти данные свидетельствуют о существенном различии между мужчинами и женщинами по целому ряду показателей.

Таким образом, сведения о роли пола в формировании токсического эффекта неоднозначны, к некоторым ядам более чувствительны мужчины, к некоторым – женщины. Однако, почти все ав-

торы сходятся в одном: большая опасность отравлений и более выраженная тяжесть интоксикаций наблюдается во время беременности.

### ***Влияние возраста и индивидуальной чувствительности к действию яда***

Влияние возраста на проявление токсического эффекта при воздействии на организм различных ядов не является одинаковым. Одни яды оказываются более токсичными для молодых животных, другие – для старых, для третьих ядов возраст организма не имеет значения. Самый общий вывод по этому вопросу следующий: молодые и старые организмы чаще оказываются более чувствительными к вредным веществам, чем половозрелые взрослые животные. Чувствительность подростков к токсическим веществам в 2–3 и даже в 10 раз выше, чем у взрослых. Однако в ряде случаев дети, в отличие от подростков и взрослых, оказываются менее восприимчивыми к ядам. Это объясняется большей устойчивостью детского организма к гипоксии и выраженной чувствительностью подростков и юношей.

Дети до 6 месяцев имеют еще несформированные ферментные системы и поэтому обладают повышенной чувствительностью к морфину, его аналогам, которые вызывают часто остановку дыхания, барбитуратам, приводящим к глубокому наркозу.

При исследовании возрастной чувствительности, необходимо учитывать не только возраст, но и пол, свойства яда, режим воздействия яда, пути выведения и другие индивидуальные особенности. Индивидуальная чувствительность к ядам очевидна. Известно, что различные индивиды одного вида, пола и возраста реагируют не одинаково на одну и ту же дозу яда. В основе различий в индивидуальной чувствительности к ядам лежит биохимическая индивидуальность, т. е. различный уровень гормонов, ферментов, обмена веществ в целом. Многие вопросы качественных и количественных особенностей токсического эффекта не могут быть поняты без учета биохимической индивидуальности.

### ***Биоритмы***

Помимо видовой, половой, возрастной и индивидуальной чувствительности большое значение в выраженности токсического эффекта имеет временной фактор, т. е. биологические часы. Наибо-

лее выраженными являются сезонные и суточные (циркадные) колебания.

Данные о сезонных различиях в проявлении фармакологического эффекта при действии мепролола и кофеина показали, что весной этот эффект минимален, а летом и осенью - максимален. Максимальное содержание радиоактивного йода в щитовидной железе белых крыс и кроликов наблюдалось весной, а минимальное - летом. Не менее важное значение для реакций взаимодействия организма и яда имеют и суточные ритмы. Колебания уровня интенсивности различных показателей организма в течение суток известны для более 100 физиологических функций. Например, максимальное содержание сахара в крови наблюдается в 9 ч утра, минимальное – в 18 ч, содержание гемоглобина в крови максимально в 11–13 ч, минимально – в 16–18 ч. Такие биоритмы имеет любой орган или система организма. Учет суточных биоритмов организма человека имеет большое значение при 2–3-сменном режиме труда на некоторых производствах и на транспорте.

**Факторы окружающей среды** (температура, влажность, барометрическое давление, уровень радиационного фона, время воздействия и т.д.).

### ***Температура***

Для каждого яда существует такой диапазон температур, где его токсичность минимальна. Выход за пределы этого диапазона усиливает токсический эффект. Причиной является изменение функционального состояния: т.е.

-нарушение терморегуляции, потеря воды при высокой температуре,

-учащение дыхания и ускорение кровообращения, что приводит к поступлению яда в организм в большем количестве, что в итоге изменяет биохимические процессы и уровень обмена веществ.

### ***Барометрическое давление***

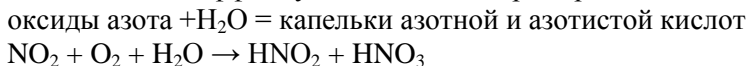
Исследования в этой области находятся в зачаточном состоянии. Примеров влияния повышенного барометрического давления на действие токсических агентов пока неизвестно, хотя, несомненно, гипербария, вызывающая изменения многих физиологических функций, не может не влиять на эффект взаимодействия яда и организма.

Опубликованы данные, что понижение барометрического давления до 500-600 мм рт.ст. усиливает токсическое действие монооксида углерода, что, однако, не позволяет сделать более широкие обобщения.

#### ***Повышенная влажность воздуха.***

При повышении относительной влажности воздуха токсическое действие многих веществ (особенно газов) возрастает вследствие усиления процессов гидролиза, а также по ряду других причин.

Этот фактор играет роль для ядов, которые вступают во взаимодействие с влагой воздуха и влагой дыхательных путей. В этих случаях токсический эффект усиливается. Например,



#### ***Влияние кислорода.***

Установлено, что количество кислорода в атмосферном воздухе также влияет на развитие токсического эффекта. В условиях гипоксии токсичность ряда веществ увеличивается. Следует отметить, что есть сведения и об ослаблении токсического эффекта при недостаточности кислорода.

#### ***УФ-облучение.***

УФ-лучи также оказывают влияние на развитие токсического эффекта.

Высокие дозы УФ снижают устойчивость организма к яду и снижение естественной УФ-радиации в сочетании с ядами может также приводить к ослаблению устойчивости организма к яду.

Сочетание УФ-облучения с высокой температурой воздуха усиливает токсический эффект ядов.

#### ***Ионизирующая радиация.***

Воздействие ионизирующей радиации в сочетании с опасными химическими веществами имеет двойную направленность: или усиливать токсический эффект, или уменьшать его.

Это зависит от того, к какой группе ядов относится тот или иной токсический агент.

Например, сульфгидрильные яды, ртуть обладают способностью усиливать радиобиологический эффект, а оксид углерода снижает тяжесть радиационного поражения.

## 2.7. Тиоловые яды и механизм их действия. Стойкие органические загрязнители (СОЗ)

*Характеристика тиоловых ядов. Связывание тиоловых ядов с аминокислотами, пептидами. Механизм блокирования ядами сульфгидрильных групп биомолекул. Химизм действия тиоловых ядов. Токсикологическая характеристика стойких органических загрязнителей..*

### **Тиоловые яды, механизм действия**

К тиоловым ядам относятся вещества, в основе механизма токсического действия которых лежит способность связываться с сульфгидрильными группами, входящими в структуру большого количества биологических молекул, среди которых структурные белки, энзимы, НК, гормоны и др.

Образование комплекса токсиканта с SH-группами биомолекул сопровождается их повреждением, нарушением функции, что и инициирует развитие токсического процесса.

К числу тиоловых ядов, прежде всего, относятся тяжелые металлы :мышьяк, ртуть, цинк, хром, никель, кадмий, и их многочисленные соединения. Сродство различных тиоловых ядов к разным соединениям, содержащим SH-группы, неодинаково. Неодинакова и токсикокинетика ядов. Этим объясняются различия токсичности веществ и особенности формирующегося токсического процесса.

Соединения тяжелых металлов и мышьяка могут поступать в организм пероральным, ингаляционным путем, а также через кожу и слизистые оболочки. При пероральном отравлении эти соединения всасываются в ионизированном виде, чему способствует наличие хлоридов в желудочном соке и щелочная реакция кишечного сока.

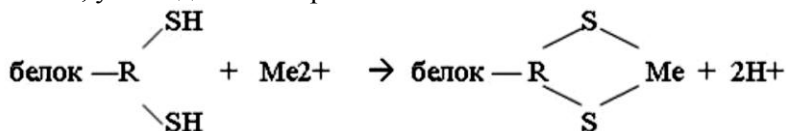
Основной участок всасывания – двенадцатиперстная кишка и начальный отдел тонкой кишки. В крови тяжелые металлы циркулируют в виде ионов в комплексе с аминокислотами, жирными кислотами. Ведущую роль в транспорте тяжелых металлов играют белки, образующие с ними прочную связь. Тяжелые металлы и мышьяк распределяются и депонируются в течение нескольких месяцев практически во всех органах.

Эти вещества накапливаются в высоких концентрациях и длительно остаются в почках и печени, что объясняется высоким содержанием в почечной и печеночной ткани белков, богатых тиоловыми группами.

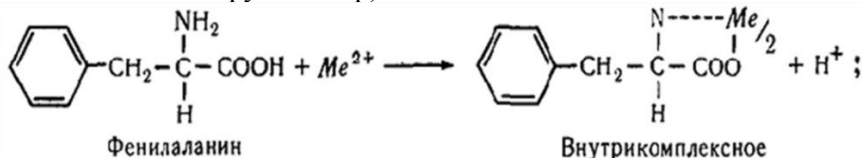
Выделение тяжелых металлов и мышьяка происходит через почки, печень (с желчью), слизистую оболочку желудка и кишечника (с калом), потовыми и слюнными железами, что сопровождается, как правило, поражением выделительных аппаратов этих органов.

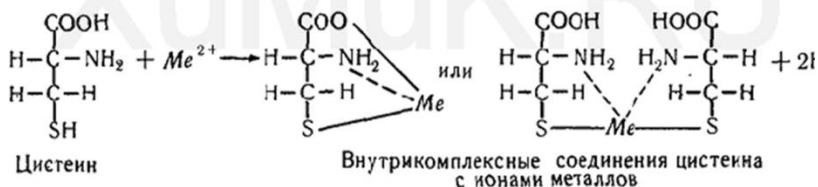
Существует тесная связь между токсичностью металла и его физико-химическими свойствами. Токсичность возрастает с увеличением атомного веса металла, зависит от способности к диссоциации их комплексов с белками, от растворимости соединений в воде и липидах. Более медленная ионизация окислов делает их менее токсичными, чем соли тех же металлов.

В основе механизма действия тяжелых металлов лежит блокирование функционально активных групп белков-ферментов и структурных белков. Наибольшее значение имеет блокирование сульфгидрильных (тиоловых) групп, обеспечивающих биологическую активность более 50% ферментов; блокируются также аминные, карбоксильные и другие группы. В результате потери белками многих физико-химических и биологических свойств нарушается белковый, углеводный и жировой обмен.



С ионами металлов могут взаимодействовать концевые амино- и карбоксильные группы аминокислот и боковые функциональные группы аминокислот и белков (спиртовые, фенильные, вторые карбоксильные и аминогруппы и др).





Токсический эффект взаимодействия тяжелых металлов с биологически активными макромолекулами связан со следующими процессами:

- вытеснением необходимых металлов из их активных мест связывания токсичным металлом - конкурирование тиоловых ядов с микроэлементами организма (замещения ионов магния в его биоконкомпексах ионами бериллия, хроническая интоксикация кадмием и ртутью может нарушить минерализацию костей, т. е. замещать в них кальций);
- связыванием части макромолекулы, необходимой для нормальной жизнедеятельности организма;
- сшиванием макромолекул с образованием биологических агрегатов, вредных для организма;
- деполимеризацией биологически важных макромолекул;
- неправильным спариванием оснований нуклеотидов и ошибками в процессах белкового синтеза

Другими возможными механизмами токсического действия тиоловых ядов являются:

- нарушение проницаемости клеточных мембран (эритроцитов, что приводит к гемолизу);
- нарушение пространственной конформации ферментов (препятствует образованию связи между апоферментами и субстратом или коферментом);
- нарушение активности различных биомолекул (гормонов, гемопротеинов, нуклеиновых кислот).

Результатом токсического воздействия тяжелых металлов на организм является нарушение функционирования ряда его жизненно важных систем и инициирование нежелательных процессов

#### *Ферменты и ферментные системы*

Ингибирование работы ферментов происходит по двум механизмам: при взаимодействии металла с сульфгидрильными группа-

ми (SH) белковых молекул и в результате замещения в составе фермента необходимого металла. Например, свинец способен к замещению цинка в составе дегидратазы

#### *Клеточные органеллы*

Токсичные металлы могут воздействовать на структуру и функции многих клеточных органелл. Например, функции эндоплазматического ретикулума могут быть нарушены в результате ингибирования его ферментных систем. Металлы могут ингибировать работу дыхательных ферментов в митохондриях.

#### *Канцерогенез*

Некоторые металлы способны инициировать развитие раковых опухолей у человека и животных. Так, например, мышьяк, некоторые соединения хрома и никель являются канцерогенами. Возможно, канцерогенное воздействие оказывают также бериллий, кадмий и некоторые другие металлы. Возможно, это результат взаимодействия указанных металлов с ДНК.

#### *Почки*

Поскольку почки являются органом, отвечающим за экскрецию, это обычная мишень для металлов, выводимых из организма. Кадмий и ртуть являются основными нефротоксикантами (нефротоксикоз – токсическое воздействие на почки)..

#### *Нервная система*

Нервная система – также обычная мишень для токсичных металлов, особенно для органо-минеральных соединений. Так, например, метилртуть благодаря своей липофильности легко проникает из крови в нервные ткани. В то же время неорганическая ртуть лучше растворяется в воде и ее главной мишенью являются почки. То же относится и к свинцу. Его органо-минеральные соединения (например, тетраэтилсвинец) являются нейротоксикантами, в то время как неорганический свинец в первую очередь оказывает воздействие на ферменты.

#### *Дыхательная система*

Органы дыхания являются мишенью для тяжелых металлов при вдыхании их паров. Острое воздействие может вызвать раздражение и воспаление дыхательного тракта, в то время как хроническое воздействие может вызвать образование раковой опухоли.

#### *Эндокринная и репродуктивная системы*



Тяжелые металлы могут вызвать дисфункцию мужских и женских репродуктивных органов посредством воздействия на нейроэндокринную и гормональную системы. Кроме того, некоторые металлы оказывают и прямое воздействие. Так, кадмий и свинец, аккумулируясь в мужских половых органах, вызывают их дегенерацию и ингибируют сперматогенез.

Часто при исследованиях токсичности металлов принимают во внимание лишь возможный летальный эффект (острая токсичность), однако сублетальное (хроническое) воздействие может быть более важным как на уровне индивидуальных организмов, так и на уровне сообществ. Выделяют следующие эффекты сублетального воздействия: морфологические изменения;

- изменение скорости роста организмов, их полового развития и размножения;
- поведенческие изменения, то есть понижение способности спастись от хищников или эффективно конкурировать с другими организмами;
- генетические модификации

Изучение механизмов защиты от повышенных концентраций тяжелых металлов находится в основном на ранней стадии. Тем не менее, мы можем выделить некоторые из них.

Устойчивость по отношению к токсикантам может быть достигнута с помощью следующих механизмов:

- уменьшение поступления токсикантов в организм;
- перевод токсикантов в неактивную форму путем их изоляции или осаждения;
- увеличение выделения токсикантов.

#### *Ограничение поступления ТМ в организм*

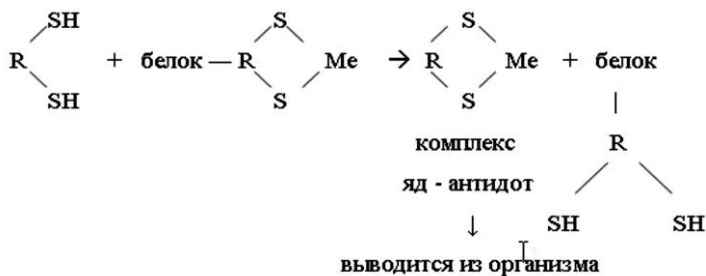
Токсиканты могут проникать в организм непосредственно через его поверхность, через органы дыхания и пищеварения. Ограничение поступления токсикантов в организм может быть обусловлено механическими, химическими или физико-химическими причинами. Механическое ограничение в виде плотных кожных, волосных, слизистых покровов может действовать в отношении первого из этих путей. Химическое и физико-химическое взаимодействие покровных тканей с металлами может способствовать их сорбции, переводу в малоактивное состояние и последующему отшелушива-

нию. Очевидно, что организмы с более развитыми покровными тканями более устойчивы к неблагоприятным воздействиям.

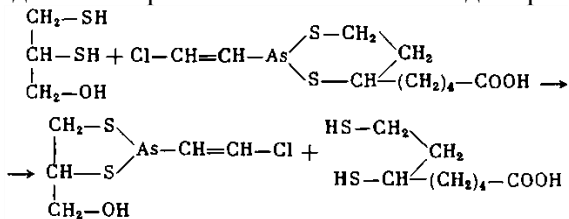
*Перевод ТМ в неактивную форму.*

Многие организмы, существующие в условиях избытка неблагоприятно действующего элемента или соединения, выработали механизмы по нейтрализации элементов, преодолевших поверхностный барьер. Металлы переходят в менее вредные формы следующими путями: транспорт металла кровью в другие ткани, где он может быть иммобилизован (например, свинец в костях); превращение печенью и почками в менее токсичную или более свободную форму.

При малых дозах воздействия почки и печень увеличивают синтез металлоорганических соединений, содержащих серу. Тиольные SH-группы меркаптанов (буквальный перевод - “улавливающие ртуть”), имеют кислотные свойства и образуют с ионами тяжелых металлов соли (меркаптиды). Наиболее предпочтительными реакционными партнерами меркаптанов являются Cd, Hg, Pb, и Zn. Такие металлоорганические соединения, содержащие серу, называют металлотионинами (встречается также название “стрессовые белки”).



Механизм действия британского антилюизита димеркапрола :



При этом интересен тот факт, что синтез организмом меркаптанов увеличивается при стрессовом воздействии металлов и напоминает действие иммунных систем в отношении патогенных микроорганизмов, а введение в организм небольших количеств цинка перед возможным воздействием кадмия или ртути, как при вакцинации, увеличивает количество меркаптанов для связывания и этих элементов. В то же время при сильных воздействиях тионины металлов накапливаются в избыточных количествах и могут приводить к функциональным расстройствам. Так, у курильщиков из-за этого в два раза по сравнению с некурящими увеличивается концентрация кадмия в почках в виде тионинов кадмия (в сигаретном дыме имеется, помимо всего прочего, повышенное содержание кадмия). У ряда организмов возможна иммобилизация металлов путем их сорбции в виде комплексов в межклеточном пространстве, а также внутри клеток в цитоплазме (образование комплексов) и в лизосомах. Большая часть металлов связывается в виде нерастворимых солей в костных образованиях (несъедобных частях тела, в результате чего не происходит их биоаккумуляции).

#### *Выделение (эксекреция) ТМ*

Большая часть металлов попадает в организм через органы пищеварения. При этом через стенку кишечника может проникнуть очень небольшое количество элемента, как правило, не более 5-7%. Остальная часть токсичных элементов выводится из организма с фекальными массами. Однако это справедливо лишь для катионов металлов. Если элемент содержится в виде аниона (Cr (VI), As (V) и (III)) или в виде органо-минерального соединения (метилртуть), кишечный барьер преодолевается относительно легко.

#### *Характеристика ТМ.*

**Ртуть** находится в природе в виде паров металла Hg, одно- и двухвалентных солей, моно- и диметилпроизводных  $\text{CH}_3\text{Hg}^+$  и  $(\text{CH}_3)_2\text{Hg}$ . Процесс метилирования ртути протекает под действием микроорганизмов в почве и воде. Данный процесс увеличивает кумулятивную способность ртути, что вызывает сильное ее накопление в пищевых цепях и, в частности, в рыбной продукции, потребляемой человеком.

Ртутное отравление, профессиональное и бытовое, давно известно человечеству. Профессиональный контакт осуществляется,

прежде всего, при ингаляции ртутных паров в процессе получения хлора электрогидролизом и гидроксида натрия, а также при производстве ртутьсодержащих изделий, например термометров. У населения главной причиной отравления является метилртуть.

Основным способом попадания ртути в организм человека является ее поступление с продуктами питания. Фоновое содержание ртути в съедобных частях сельскохозяйственных растений составляет от 2 до 20 мкг/кг, редко до 50-200 мкг/кг. Среднее содержание в овощах – 3-59, фруктах – 10-124, бобовых – 8-16, зерновых – 10-103 мкг/кг. Наибольшая концентрация ртути обнаружена в шляпочных грибах – 6-447 мкг/кг. В отличие от растений, в грибах может синтезироваться метилртуть. Фоновое содержание ртути в продукции животноводства составляет, мкг/кг: мясо – 6-20, печень – 20-35, почки – 20-70, молоко – 2-12, коровье масло – 2-5, яйца – 2-15. Мясо рыбы отличается наибольшей концентрацией ртути и ее соединений, поскольку рыба активно аккумулирует их из воды и корма. В мясе хищных пресноводных рыб уровень ртути составляет 107-509 мкг/кг, травоядных – 79-200 мкг/кг, океанических – 300-600 мкг/кг. Организм рыб способен синтезировать метилртуть, которая накапливается в печени.

#### *Абсорбция, распределение и экскреция в организме*

Неорганическая ртуть плохо поглощается в кишечном тракте человека при поступлении с пищей (не выше 7%), тогда как метилртуть  $\text{CH}_3\text{Hg}^+$  сорбируется на 95% независимо от способа ее приема. При этом молодые организмы сорбируют ртуть гораздо быстрее взрослых. Сорбция метилртути в кишечнике может подавляться нормальной кишечной микрофлорой, способной деметилировать  $\text{CH}_3\text{Hg}^+$ . Элементарная ртуть, поступившая в организм ингаляционным путем, абсорбируется в органах дыхания практически полностью.

Схема распределения ртути в организме зависит от ее химической формы. Все формы:  $\text{Hg}^0$ ,  $\text{Hg}^{2+}$ ,  $\text{CH}_3\text{Hg}^+$  имеют высокое сродство к клеткам почек. Вводимый ингаляцией  $\text{Hg}^0$  и перорально  $\text{CH}_3\text{Hg}^+$  откладываются в центральной нервной системе

Главный путь выведения ртути из организма зависит от формы ее приема. В случае приема метилртути фекальная экскреция имеет наибольшее значение, при этом примерно половина количества по-

является в фекальной массе в неорганической форме. Напротив, только около 10% ртути выделяется с мочой в виде неорганической соли. Неорганическая ртуть выводится в основном с мочой. В человеческом организме период полувыведения ртути варьирует от нескольких месяцев до нескольких лет.

### *Токсичность*

Токсическое воздействие ртути зависит от ее химической формы и способа проникновения в организм. При вдыхании ртутные пары активно абсорбируются и аккумулируются в мозге, почках, яичках. Острое отравление вызывает разрушение легких. При заглатывании ртути происходит осаждение белков из мукомебран желудочно-кишечного тракта, сопровождаемое болью в животе, рвотой и поносом. Если пациент выживает, то критическим органом становится печень. Имеет место некоторый гемолиз эритроцитов. Ртуть с легкостью преодолевает плацентарный барьер, поэтому дети в период внутриутробного развития, подвергаются ртутному воздействию наравне с матерями, и даже в большей степени из-за слабых защитных механизмов.

Хроническое отравление вызывает нарушения в центральной нервной системе. Элементарная и метилированная ртуть в основном поражают периферийную и центральную нервную систему. Ртутные пары ( $\text{Hg}^0$ ) вызывают нейropsychическое действие (пугливость, бессонница, эмоциональная неустойчивость - в целом этот комплекс относится к патологически повышенной возбудимости). Метилртуть имеет сенсорно-моторное (двигательное – нарушение походки, сокращение поля зрения, затрудненное глотание) воздействие. Две этих формы: нейropsychическое и сенсорно-моторное воздействие, оказывают, в общем, одинаковое нейropатологическое воздействие на элементы нервной клетки, но различия в проявлениях токсичности вызвано распределением этих форм в мозге и их воздействием на разные нервные сферы.

Чрезвычайно чувствительны к действию ртути почки, что вызвано сродством их клеток к ртути (в основном в ионной форме  $\text{Hg}^{2+}$ ). При этом в почках аккумулируется основная порция общего ее количества.

Достоверного мутагенного воздействия у ртути не обнаружено. Однако, у жителей залива Минамата, подвергшихся токсическому

воздействию ртути, отмечено большее количество хромосомных отклонений по сравнению с контрольной группой. Аналогичные данные имеются и в отношении людей, подвергшихся ртутному воздействию при промышленных авариях. В то же время получено немало прямо противоположных результатов. Таким образом, возможность воздействия ртути на генетический материал остается предметом дальнейших исследований.

*Кадмий.* Значение кадмия для окружающей среды определяется двумя его свойствами: 1) сравнительно высоким давлением паров, определяющим легкость его испарения, например, при плавлении или при сгорании углей; 2) высокой растворимостью в воде, особенно при слабокислой реакции среды.

Широкое распространение кадмия в топливах, удобрениях, рудных отвалах способствует постоянному увеличению его содержания в окружающей среде. В результате этого кадмиевое отравление становится основной проблемой для проживающих в промышленных зонах.

Установлено, что примерно 80% кадмия поступает в организм человека с пищей, 20% - через легкие при дыхании и курении. В одной сигарете содержится 1,5-2,0 мкг кадмия. В нормальных незараженных условиях содержание кадмия в растительных продуктах составляет, мкг/кг: зерновые – 28-95, горох – 15-19, фасоль – 5-12, картофель – 12-50, капуста – 2-26, помидоры – 10-30, салат – 17-23, фрукты – 9-42, растительное масло – 10-50, сахар – 5-31, грибы – 100-500. В продуктах животного происхождения кадмия содержится, мкг/кг: молоко – 2,4, творог – 6, яйца – 23-250.

#### *Абсорбция, распределение и экскреция*

Вне производства количество кадмия в организме определяется его поступлением с пищей и водой. Существенным источником кадмия является и курение, при этом ингаляционное поступление металла более опасно, чем пероральное, так как сорбируемость вдыхаемого кадмия гораздо выше.

Кадмий, поступивший с пищей, как и другие тяжелые металлы, тяжело преодолевает кишечный барьер. На это влияют различные факторы. Например, катионы типа кальция и цинка подавляют абсорбцию кадмия. Основная часть металла захватывается слизистой кишечника, а затем удаляется путем слушивания клеток эпителия.

В общем, высшие животные и человек абсорбируют только 1-5% кадмия (за исключением периода новорожденности, когда кишечный барьер преодолевается довольно легко).

Поглощенный кадмий аккумулируется в первую очередь в печени. Кадмий также сорбируется и другими органами, в частности мужскими половыми. Некоторое количество элемента поступает в кровь. Циркулирующий в организме кадмий может частично связываться с металлотioniном, легко сорбируемым почками. Но большая часть кадмия поглощается корковым слоем почек и может накапливаться в течение многих лет. Результатом является их повреждение. В противоположность ртути, кадмий не способен преодолевать плацентарный барьер и организм новорожденного вообще не содержит этого элемента.

Биологический период полувыведения кадмия составляет около 20 лет. Как следствие этого – увеличение содержания кадмия в почках в течение жизни человека от 0 при рождении до 20 мг в пожилом возрасте (для некурящих) и 40 мг для взрослого курящего человека. Основной путь выведения из организма – через мочу, хотя в сравнении с общим количеством элемента в организме, выделенное с мочой количество невелико.

#### *Токсичность*

Подобно другим тяжелым металлам, кадмий легко реагирует с белковыми макромолекулами и другими биологически важными молекулами. Химическое подобие кадмия и цинка приводит к замещению кадмием цинка в ряде ферментов. Действие кадмия может отразиться на многочисленных органах, включая легкие, простату, семенники, сердце, печень, почки. Симптомами острого отравления являются рвота, спазм кишечника, головная боль. Попав с пищей в организм, кадмий транспортируется кровью в другие органы, где он связывается глутатионом и гемоглобином эритроцитов. Кровь курильщиком содержит кадмия примерно в 7 раз больше, чем у некурящих. В результате долговременного хронического отравления почки собирают главную часть от общего содержания кадмия в организме и почечная кора становится главной мишенью для этого токсиканта.

При хроническом воздействии происходит разрушение печени, сильная дисфункция почек в связи с протеинурией (появление

белка в моче). Заболевание ведет к смерти. Болезнь сопровождается болями в спине и ногах, как результат декальцификации костей, которая приводит к их ломкости.

Большинство опытов, поставленных с целью выявления мутагенного воздействия кадмия на организм, показало отсутствие прямого влияния элемента на генетический материал. Однако не исключается возможность синергического воздействия нескольких металлов совместно с кадмием, способного вызвать генетические отклонения.

Никакой специальной терапии для лечения кадмиевого отравления нет, а хелатирующие агенты, которые используются при отравлении некоторыми другими металлами в целях ускорения их выведения из организма, могут только перераспределить кадмий в почки (что вызовет их разрушение). Обильный прием цинка, кальция, фосфатов, витамина D и белковая диета могут несколько ослабить отравление.

В профилактике кадмиевой интоксикации важное значение имеет питание: преобладание в рационе растительных белков, высокое содержание серусодержащих аминокислот, аскорбиновой кислоты, железа, цинка, меди, селена, кальция.

*Свинец.* Токсичные свойства свинца были известны еще со времен древних греков, где он являлся профессиональным токсикантом для шахтеров, а также применялся в качестве добавки для созревания вина. В наше время интерес к элементу поддерживается в связи с загрязнением атмосферы промышленными выбросами, использованием тетраэтилсвинца как добавки к бензину, распространением отравлений свинцом в таких производственных процессах, как эмалирование, плавление, изготовление батареек, при использовании детьми свинцовых красок. Большую часть промышленного свинца получают из минерала галенита ( $PbS$ ). Кроме того, известны минералы англезит ( $PbSO_4$ ), церуссит ( $PbCO_3$ ), пироморфит ( $Pb_5(PO_4)_3Cl$ ) и миметит ( $Pb_5(AsO_4)_3Cl$ ).

#### *Абсорбция, распределение и экскреция*

Главным источником загрязнения организма свинцом является пища. Однако абсорбция свинца невелика по причине образования нерастворимых фосфатов и карбонатов, откладывающихся в костях. Остальной свинец выводится с фекалиями. У взрослых на



95% носителем свинца является скелет, у детей - на 70%. В то же время перераспределение свинца происходит медленно и до отложения в костях повышенные концентрации элемента могут достигнуть больших значений в крови и тканях. В крови возможно образование низкомолекулярных белков, связывающих свинец (металлотионины). Отмечено, что у тех, кто обладает этой способностью в большей степени, тяжесть свинцового отравления снижается. Свинец легко преодолевает плацентарный барьер и его повышенные концентрации могут наблюдаться в организме новорожденных. Исследования на животных показали, что на поглощение свинца через кишечник влияет состав диеты и что поглощение свинца снижается в присутствии кальция, железа. Фосфатов и витамина D. Период полувыведения свинца из организма составляет 10-20 лет.

#### *Токсичность*

Острое свинцовое отравление приводит сначала к потере аппетита и рвоте. Терапия связана с приемом Са-ЭДТА, оказывающим хелатирующие воздействие и способствующее выводу токсиканта из организма.

Главной мишенью свинцового токсикоза является кроветворная и нервная системы. При хроническом отравлении происходит ингибирование синтетазы гема (фермент в митохондриях, катализирующий внедрение железа в протопорфирин IX), ведущее к снижению концентрации гемоглобина в крови; также усиливается активность оксигеназы гема, что усиливает его биodeградацию. Некоторые работы указывают на влияние свинца на целостность мембраны в эритроците.

Свинец действует на периферическую и центральную нервную систему. При отравлении наблюдается паралич нервов сгибающих и разгибающих конечностей (свинцовый паралич). Нарушение центральной нервной системы вызывает конвульсии и кому с летальным исходом. В опытах на животных даже умеренные дозы свинца вызывало изменение мозговых функций, таких, как возбудимость коры головного мозга. Особо сильное воздействие свинец оказывает на развивающуюся нервную систему детей и новорожденных. Даже при низком уровне поступления свинца в организм у детей может отмечаться гиперактивность, пониженная концентрация внимания, умственные расстройства, сужение поля зрения. При бо-

лее высоких уровней воздействия как у детей, так и у взрослых отмечается энцефалопатия. Свинец оказывает воздействие на контроль кровяного давления, на мужскую и женскую репродуктивную функцию

В отношении мутагенного воздействия результаты токсикологических исследований противоречивы. В ряде работ имеются данные о наличии хромосомных отклонений в генетическом материале, но другие данные убедительно доказывают отсутствие подобных эффектов. Скорее всего, как и в случае с ртутью и кадмием, свинец как мутагенный агент действует лишь в совокупности с другими негативными факторами, в результате чего достигается синергический эффект.

*Цинк* был известен человеку еще более 4 тысяч лет назад и применялся в виде сплава с медью – бронзы. Название элемента имеет немецкое происхождение – zink. Основные источники – цинковая обманка (ZnS), смитсонит (ZnCO<sub>3</sub>) и сфалерит ((Zn,Fe)S). Загрязнение окружающей среды цинком происходит в результате добычи и переработки цинксодержащих руд, а также при сжигании минерального топлива, металлургическом и химическом производстве и т.д. Однако в ряде случаев токсичным является не избыток, а недостаток цинка. Это обусловлено тем, что цинк выполняет ряд биологических функций. Так, у человека ион цинка входит в состав свыше 20 металлоферментов, включая участвующие в метаболизме нуклеиновых кислот

В фоновых условиях содержание цинка в пищевых продуктах составляет, мг/кг: мясо – 20-40, рыбопродукты – 15-30, яйца – 15-20, фрукты и овощи – 5, картофель, морковь – около 10, орехи, зерновые – 25-30, мука высшего сорта – 5-8, молоко – 2-6 (Позняковский В.М., 1996). Цинк, содержащийся в растительных продуктах, менее доступен для организмов (на 10%), поскольку цинк связывается в фитине, не усваиваемом человеком. Цинк продуктов животного происхождения доступен на 40%.

#### *Абсорбция, распределение и экскреция*

Основная масса цинка поступает в организм с пищей. Так, дефицит цинка отмечен у алкоголиков (меньше едят, так как большую часть энергии получают от этилового спирта), а также у жителей развивающихся стран, диета которых богата волокнистой и

вязкой пищей. Дефицит устраняется при увеличении в рационе доли мяса и рыбы, богатых цинком. Как и в случае других ТМ доля цинка, всасывающегося в кишечнике, невелика и не превышает 5%. На усвоение цинка оказывают влияние конкурирующие элементы, в частности медь. Избыток меди способен вызвать недостаток цинка. Большая часть цинка в теле человека находится в его мускулах, а самая высокая концентрация – в половой железе (простате). В крови его больше всего в эритроцитах. Уровень цинка в организме находится под влиянием гомеостаза.

#### *Токсичность*

Токсичным может оказаться как избыток, так и недостаток цинка. Дефицит выражается в нарушении кожных покровов, ухудшении заживления ран, отставании в росте, нарушении половых функций и полового развития у молодых людей, мозговых нарушениях и нарушениях в иммунной системе, а также проблеме родов и разнообразных дефектах у новорожденных. Терапия заключается в добавках цинка с пищей, однако эффект может проявиться через значительный промежуток времени. Кроме этого, при добавках цинка возможно негативное влияние на метаболические равновесия других металлов, особенно меди.

Неприятный вкус цинка в воде чувствуется при его концентрации 15 мг/л и очень заметен при 40 мг/л. Еще более высокие концентрации вызывают рвоту и диарею. Острое отравление цинком случилось при потреблении кислых фруктовых соков, упакованных в гальванизированные (покрытые цинком) стальные контейнеры. Известны эпизоды отравления цинком на рабочих местах при вдыхании паров и пыли. Случаи хронического отравления у людей не отмечены, хотя они могли проявляться смазанно, нечетко. Однако известно, что хронический избыток цинка нарушает поступление в организм меди. У животных при избытке цинка также наблюдалось замедление развития костного скелета, если в пище находилось минимальное количество кальция и фосфора.

В целом ион цинка мало опасен для человека и чаще всего отравление наблюдается, когда он сопровождается другим токсичным элементом – кадмием.

*Медь* известна человеку с доисторических времен. Ее латинское название произошло от названия острова Кипр – *Cyprus*. В каче-

стве основных руд можно назвать халькопирит ( $\text{CuFeS}_2$ ), халькозин ( $\text{Cu}_2\text{S}$ ), куприт ( $\text{Cu}_2\text{O}$ ) и малахит ( $\text{Cu}_2(\text{CO}_3)(\text{OH})_2$ ). Медь в организме является необходимым кофактором для нескольких ферментов, катализирующих разнообразные окислительно-восстановительные реакции. При этом неблагоприятным может быть как избыток меди, так и ее недостаток.

#### *Абсорбция, распределение и экскреция*

Концентрация меди в организме регулируется гомеостазом (в отличие от других металлов из 1-й группы токсичности) и оптимальная концентрация ее варьирует в широких пределах. Поэтому медный токсикоз встречается довольно редко. Поступление меди в организм проходит так же, как и поступление других металлов, встречая аналогичные препятствия при преодолении стенки кишечника. Поступление меди может ингибироваться присутствием избытка цинка.

#### *Токсичность*

Дефицит меди приводит к анемии, плохому состоянию костной и соединительной тканей, а также к потере пигментации волос. Избыток меди, попавшей в желудочно-кишечный тракт, раздражает нервные окончания в желудке и кишечнике и вызывает рвоту. Хронический избыток меди ведет к остановке роста, гемолизу и низкому содержанию гемоглобина, а также к нарушению тканей в печени, почках, мозге. Токсичность меди можно понизить путем приема  $\text{MoO}_4^{2-}$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ .

*Никель* - элемент, необходимый для нормального роста животных, однако его роль до конца еще не выяснена. Известно, что как и некоторые другие ионы металлов, никель активирует определенные ферменты. Среднее количество никеля, поступающее с пищей, достаточно для выполнения потребностей организмов, поэтому его дефицит не встречается. Высокие концентрации никеля могут вызвать токсикоз, хотя такие случаи редки. Чаще всего случаи отравления никелем отмечаются в процессе карбонилирования никеля (его промышленная очистка) за счет вдыхания высокотоксичных паров карбонила никеля  $\text{Ni}(\text{CO})_4$ .

#### *Абсорбция, распределение и экскреция*

Никель в основном поглощается с пищей и водой (в промышленных условиях возможна ингаляция). Абсорбция в кишечнике

минимальна: ежедневно человек поглощает 0,3-0,6 мг и 99% выбрасывается с фекалиями. Никель, попавший в кровь, не образует металлотионинов (в отличие от других ТМ) и механизмы его гомеостатического контроля еще не выяснены. Однако выведение избытка никеля происходит (с мочой и потом).

Если никель попадает в организм ингаляционным путем в виде  $Ni(CO)_4$ , последствия могут быть более тяжелыми. Данное соединение обладает высокой растворимостью в жирах и легко проникает через мембраны, откладываясь в легких, почках, мочевом пузыре, сердечной мышце, диафрагме и яичниках

#### *Токсичность*

О специфическом молекулярном действии никеля известно еще немного. Как и другие тяжелые металлы, он способен реагировать с биологически важными молекулами, включая белки и ДНК. Однако благодаря низкой доле абсорбции в кишечнике поглощенный никель не столь токсичен. При попадании никеля в легкие (в промышленных условиях) начальные симптомы отравления довольно мягкие, включающие нарушение дыхания, утомляемость, головную боль, тошноту и рвоту, бессонницу, раздражительность. В дальнейшем эффект развивается и может вести к тахикардии, кашлю, слабости и болям в мышцах, обильному потоотделению, диарее. Физическое состояние напоминает таковое при пневмонии. В наиболее тяжелых случаях наблюдается смерть от дыхательной недостаточности, отека мозга и кровоизлияния. При попадании в организм не через легкие никель накапливается преимущественно в почках (что может вызвать их разрушение), а при высоких уровнях оказывает явное нейротоксическое действие. Способность никеля к образованию комплексов делает возможной хелатотерапию. Соединения никеля могут быть канцерогенными. Никель и его соединения - сильные аллергены. Аллергия (никелевые дерматиты) может быть вызвана "внутренним" металлом ортопедических протезов, сердечных электродов и т.п., равно как и кожным контактом с никелевой бижутерией, ингаляцией или иными контактами с солями никеля. По данным Института Финзена в Дании за период 1936-1955 гг., только 4% заболеваний возникает за счет производственных операций с никелевыми гравировальными досками, 9,5% - за

счет иных рабочих процедур и 86,5% - по причине контакта с бытовыми предметами.

*Хром.* Главное промышленное применение хрома – производство сплавов с его участием, отделка металлов, коррозионный контроль, использование в качестве протравы для текстиля, добавок для красителей, дубителей кожи и многое другое. В природе хром встречается в виде соединений с различными степенями окисления от +2 до +6, но только Cr(III) и Cr(VI), имеют биологическое значение. В литературе есть указания на необходимость хрома в метаболизме высших животных, хотя и в небольших количествах, что исключает вероятность его нехватки.

Необходимый уровень хрома для человека трудно оценить химическими или биохимическими методами. Причина необходимости хрома также неясна. Имеются предположения о том, что хром является компонентом фактора глюкозной толерантности.

#### *Абсорбция, распределение и экскреция*

Практически все поступление хрома, за исключением профессионального, идет от приема внутрь. При этом трехвалентный хром практически не абсорбируется и выделяется с фекалиями, а шестивалентный (поскольку находится в анионной форме в виде хроматов и бихроматов) более растворим и легче проникает через стенку кишечника. В связи с этим токсичность шестивалентного хрома выше. После приема наибольшая концентрация хрома отмечается в селезенке и почках.

#### *Токсичность*

Поскольку неорганические соединения хрома минимально проходят через кишечный барьер и с трудом проникают в клетки, Cr(III) фактически нетоксичен и немутагенен. Cr(VI) способен проникать в клетку, быстро восстанавливается до трехвалентной формы и уже в этом состоянии реагирует с ДНК, белками и иными клеточными компонентами. Однако и его токсичность невелика. Известны редкие случаи изъязвления кожи при попадании на нее хроматов и бихроматов.

Широко исследовалась канцерогенность хрома. Хотя известно немало случаев заболевания раком легких под действием хрома, однако эксперименты с животными не дали однозначных результатов, поэтому вопрос о его мутагенности и канцерогенности открыт.

Главное доказательство канцерогенности хрома – данные о заболеваемости раком легких у рабочих, подвергающихся действию хромсодержащей пыли в атмосфере цеха. Хотя канцерогенность хрома для человека хорошо документирована, все попытки вызвать бронхиальную карциному действием на животных хроматом в виде пыли не привели ни к каким результатам. Инъекции же соединений хрома приводили к саркомам в месте введения. Предполагается, что механизм легочного канцерогенеза связан с восстановлением Cr(VI) до Cr(III) и образованием побочных промежуточных продуктов, способствующих образованию опухолей.

*Кобальт* необходим для различных форм жизни. Например, он известен как необходимый компонент витамина B12.

#### *Абсорбция, распределение и экскреция*

Кобальт химически подобен цинку, поэтому процессы абсорбции и экскреции, характерные для цинка, свойственны и кобальту. Суточная потребность человека в витамине B12 составляет всего 3 мкг, а недостаток его имеет следствием анемию и остановку роста. Не будучи связанным в составе витамина, кобальт находится в организме в виде двухвалентного катиона, образующего комплексные соединения.

#### *Токсичность*

Кобальт является относительно малотоксичным элементом. Однако в высоких дозах он уменьшает способность щитовидной железы аккумулировать йод, становясь причиной зобной болезни (часто встречается у больных анемией при приеме ими в терапевтических целях солей кобальта).

Кобальт показал кардиотоксичность для некоторых страстных любителей пива, потребляющих более 3 л в день (в некоторых странах в пиво добавляют соли двухвалентного кобальта в количестве 10-4% для стабилизации пены). Этиловый спирт повышает чувствительность организмов к кобальтовой интоксикации, хотя число пострадавших значительно меньше, чем в случае приема Со-препаратов больными анемией.

*Мышьяк*, относимый к полуметаллам, уже долгое время является предметом токсикологических исследований. Ранние работы ставились из-за частых случаев его использования в качестве средства для убийства и самоубийства, из-за частого его использования в

качестве пестицида в садах и виноградниках, как отравляющего вещества кожно-нарывного действия в химическом вооружении. В настоящее время мышьяк используется также в производстве электронных схем. Значительный контакт человека с мышьяком происходит при изготовлении и очистке металлических сплавов (особенно медных), а также в процессах, использующих сжигание угля. Приблизительно 80% соединений мышьяка применяется в качестве пестицидов. Мышьяк находится в природе в виде разнообразных устойчивых химических соединений в трехвалентной и пятивалентной форме. Микроорганизмы способны преобразовывать неорганический мышьяк в диметиларсенат, который может накапливаться в рыбе и, затем, попадать в организм человека. Кроме того, мышьяк может присутствовать в виде загрязнения водных источников питьевого назначения.

#### *Абсорбция, распределение и экскреция*

Мышьяк попадает в организм в основном с пищей и водой, данные о его попадании в органы дыхания редки. Мышьяк в своих наиболее распространенных формах легко абсорбируется желудочно-кишечным трактом и выводится на 50% через несколько дней. В ходе метаболизма соединения мышьяка претерпевают ряд превращений, подвергаясь метилированию, и в конечном итоге выводятся с мочой. При условиях хронического поглощения наибольшее количество мышьяка находили в ногтях, коже, в волосах; в организме он не задерживается.

#### *Токсичность*

Токсическое влияние варьирует в зависимости от дозы и продолжительности приема. В случае острого отравления основным признаком является сильное нарушение желудочно-кишечного тракта, сопровождаемое спазмами и диареей, и эффекты эти проявляются почти немедленно – в срок от 30 минут до 2-х часов. В случае хронического отравления наблюдаются нарушения периферической нервной системы: в опытах на животных наблюдался в конце концов паралич конечностей. Иногда встречаются и другие признаки: шелушение и пигментация кожи, сонливость и плохая память, эпизодическое нарушение речи и бредовое состояние, а в некоторых случаях также анемия. Мышьяк считается канцерогенным для человека. Эпидемиологические исследования показали прямую



взаимосвязь между уровнем мышьяка в воздушной среде медеплавлен и заболеваниями раком легких. Известен так называемый «рак виноградарей», который связывают с применением в виноградарстве мышьякосодежащих пестицидов. При контакте с соединениями мышьяка через кожу и перорально возможен также рак кожи.

В 1925 г. Фегтлиным было высказано предположение, что токсическое действие соединений трехвалентного мышьяка, сопровождающееся значительным нарушением функций и гибелью клеток различных органов и тканей, что обусловлено их взаимодействием с сульфгидрильными группами биологических молекул.

По мнению автора, основным объектом токсического воздействия в клетках является глутатион, сульфгидрильные группы которого в процессе реакции блокируются. Было установлено, что предварительное введение глутатиона защищает лабораторных животных от арсеноксида и арсенита натрия, вводимых в смертельных дозах. Теоретически отравление мышьяком может сопровождаться нарушением активности всех SH-содержащих молекул. Однако в начале 40-х гг. XX в. Томпсоном и соавт. было показано, что реакции соединений мышьяка, и в частности люизита, с тиоловыми группами протекают двояко. При взаимодействии арсенидов с монотиолами образуются малопрочные, легко гидролизующиеся соединения. При взаимодействии же токсикантов с молекулами, в которых две тиоловые группы расположены рядом, образуются прочные, не поддающиеся гидролизу циклические соединения.

Была высказана гипотеза (Питерс, Томпсон, Стокен), согласно которой токсическое действие различных соединений мышьяка обусловлено главным образом их реакцией с молекулами со смежным расположением SH-групп, в результате чего образуются прочные циклические структуры.

Таким образом, токсичность тиоловых ядов в первую очередь связана с их способностью преодолевать гематоэнцефалитический барьер и накапливаться в различных отделах нервной системы, в первую очередь – мозга. Результатом воздействия тиоловых ядов являются поражения сосудов, появляются нарушения функций почек по поддержанию водно-электролитного баланса, токсические гепатиты, некроз печени и почечная кома.

## **Стойкие органические загрязнители**

. Стокгольмская конвенция о СОЗ была принята 22 мая 2001 года и вступила в силу 17 мая 2004 года. В список СОЗ вошли 12 веществ, т.н. «грязная дюжина».

Этот список включал в себя следующие вещества: (1) полихлорбифенилы (ПХБ), (2) полихлордибензодиоксины (ПХДД), (3) полихлордифензофураны (ПХДФ), (4) алдрин, (5) диэлдрин, (6) дихлор дифенил трихлорэтан (ДДТ), (7) эндрин, (8) хлордан, (9) гексахлорбензол (ГХБ), (10) мирекс, (11) токсафен и (12) гептахлор. В Приложение А включены токсиканты, подлежащие ликвидации: 1) полихлорбифенилы (ПХБ), (2) (4) алдрин, (5) диэлдрин, (7) эндрин, (8) хлордан, (9), (10) мирекс, (11) токсафен, (12) гептахлор и 9 новых СОЗ (добавлены в мае 2009г). Приложение В – токсиканты с ограничением использования: ДДТ – для борьбы с малярией. Приложение С: токсиканты, количество которых должно снизиться при непреднамеренном образовании - (1) полихлорбифенилы (ПХБ), (2) полихлордибензодиоксины (ПХДД) и гексахлорбензол.

С химической точки зрения СОЗ включают в себя следующие классы: ПХДД - полихлорированные дибензо-п-диоксины, ПХДФ – полихлорированные дифензофураны, ПХБ полихлорированные бифенилы, ПАУ – полиароматические углеводороды и ХБ – хлорированные бензолы

### ***СОЗ обладают следующими свойствами:***

*-высокая токсичность*

$$DL_{50} < 0,15 \text{ мг/кг}$$

$$CL_{50} < 5 \text{ мг/м}^3$$

$$ПДК < 0,001 \text{ мг/м}^3$$

*-устойчивость к разложению;*

$$T_{1/2} \text{ (период полуразрушения) в воде} > 2 \text{ месяцев}$$

$T_{1/2}$  в почве и осадках (твёрдые частицы, переносимые водным (в океане) или воздушным потоком).  $> 6$  месяцев

$$T_{1/2} \text{ в воздухе} > 2 \text{ дней}$$

*-склонность к биоаккумуляции;*

*-возможность трансграничного переноса*

*Источники образования СОЗ*



*Токсический эффект, обусловленный CO<sub>3</sub>.*

- злокачественные новообразования;
- репродуктивная токсичность;
- уродства плода и новорожденных
- нарушения гормональной и иммунной систем;
- повреждения центральной и периферической нервной системы.

### *Диоксины*

Разнообразие химической структуры диоксинов определяется числом атомов и типом галогена, возможностью изомерии. В настоящее время насчитывается несколько десятков семейств этих ядов, а общее число соединений превышает 1 тыс. Групповым маркером является ТХДД – самый токсичный представитель группы

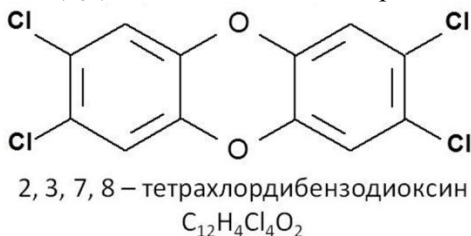


Рисунок 2.7.4. 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-пара-диоксин (ТХДД, УдиоксинФ)

При оценке токсичности 2,3,7,8-тетрахлордибензо-пара-диоксина выявляются значительные межвидовые различия (табл. 2.7.1.).

Таблица 2.7.1. Токсичность диоксина для разных видов животных.

<b>Вид животного</b>	<b>ЛД50, мкг/кг</b>
Морская свинка	0,6-2,5
Норка	4
Крыса	22-45
Обезьяна	менее 70
Кролик	115-275
Мышь	114-280
Собака	менее 300
Лягушка-бык	менее 500
Хомяк	5000

Токсичность ТХДД для человека сопоставима с таковой для приматов. Вещество образуется как побочный продукт в процессе синтеза 2,4,5-трихлорфеноксиуксусной кислоты и трихлорфенола.

Вещество отличается необычайной стойкостью, накапливается в объектах внешней среды, организмах животных, передается по пищевым цепям. Диоксин относят к суперэкоксикантам.

Во внешней среде ТХДД абсорбируются на органических, пылевых и аэрозольных частицах, разносятся воздушными потоками, поступают в водные экосистемы. В донных отложениях стоячих водоемов яд может сохраняться десятки лет. В почве возможна медленная микробная деградация диоксинов. Период полуэлиминации из почвы определяется конкретными климато-географическими условиями и характером почвы.

*Источники диоксинов, идентифицированные на территории Беларуси*

- Сжигание угля (включая бурый уголь), дров, топочного и флотского мазута, дизельного топлива, бензина и др. жидкого топлива,
- Производство стали, чугуна, литейных сплавов, известняков,
- Асфальтобетонное производство,
- Сжигание промышленных и медицинских отходов,
- Кремация, различные виды пожаров.

- Сжигание отходов населением – трудно оценить.

Крупными источниками СОЗ в РБ являются Светлогорский целлюлозно-картонный комбинат, химические предприятия, металлургия, энергетика, сжигание отходов. Наибольшему воздействию диоксинами подвержены люди, проживающие на территориях с поверхностным водоснабжением, т.к. для дезинфекции воды проводят двойное хлорирование.

Беларусь не является значительным источником выбросов диоксинов/фуранов

Ежесуточное предельно допустимое поступление диоксида в организм человека в разных странах определено по-разному: от 1 до 200 пг/кг массы.

*Токсикокинетика.* Диоксины, поступившие в организм с зараженной пищей или ингаляционно, подвергаются медленной биотрансформации. Значительная часть токсикантов накапливается в жировой ткани. Через 15 лет после окончания химической войны содержание ТХДД в жировой ткани жителей зараженных районов Вьетнама было в 3-4 раза выше, чем у жителей Европы и США.

Период полувыведения 2,3,7,8 - ТХДД у представителей разных видов не одинаков. Он составляет: у мышей, хомяков (в днях) - 15; крыс - 30; морских свинок - 30-94; обезьян - 455; у человека - 2120 (5-7 лет).

*Токсикодинамика.* Для токсического процесса характерен продолжительный скрытый период. После введения яда в летальных дозах грызунам гибель развивается спустя 3 и более недель. У крупных животных этот период еще более продолжителен. Течение даже острого поражения крайне вялое и растягивается на месяцы.

У разных биологических видов выявляются особенности проявления токсического процесса (табл. 2.7.2.).

Таблица 2.7.2. Проявления поражений диоксином у представителей различных видов животных

Эффект	Хлоракне	Потеря веса	Поражение печени	Отеки	Атрофия тимуса
Человек	+	+	+	+	
Обезьяна	+	+	+	+	+
М.свинка	-	+	-	-	+

Мышь	-	+	+	+	-
Цыпленок	-	+	+	+	+
Крыса	-	+	+	-	+

В клинической картине вначале преобладает синдром общей интоксикации (истощение, анорексия, общее угнетение, адинамия, эозинопения, лимфопения, лейкоцитоз). Позднее присоединяются симптомы органоспецифической патологии (гиперплазия и/или метаплазия эпидермальных производных кожи, поражение печени, тканей иммунокомпетентных систем, проявления панцитопенического синдрома и др.).

Характерно эмбриотоксическое и тератогенное действие. ТХДД - канцероген.

У людей наиболее ранним и наиболее частым признаком поражения является хлоракне. Нередко это единственный эквивалент токсического воздействия диоксином. Поражение может сохраняться длительно, особенно в условиях промышленного производства, когда трудно определить возможность повторного контакта с ядом. По-видимому, минимальный срок сохранения хлоракне - 10 лет.

Как результат контакта с диоксином у жителей неблагополучных районов Южного Вьетнама часто выявлялся астенический синдром, болезни гепатобилиарной системы, болезни кожи и подкожной жировой клетчатки, заболевания ЛОР-органов, зоб, врожденные пороки развития. Частота самопроизвольных аборт на зараженной территории возросла в 2,2-2,9 раз, частота врожденных пороков развития увеличилась в 12,7 раз.

### ***Полихлорированные бифенилы (ПХБ)***

ПХБ это класс синтетических хлорсодержащих полициклических соединений, используемых в качестве инсектицидов. ПХБ широко использовались при производстве электрооборудования, в частности, трансформаторов и усилителей (охлаждающие жидкости), а также в качестве наполнителей при производстве красителей и пестицидов, смазочных материалов для турбин, гидравлических систем, текстиля, бумаги, флуоресцентных ламп, телевизионных приемников и др.

Такое широкое использование ПХБ было обусловлено их высокой термостойкостью, химической стабильностью, диэлектриче-

скими свойствами. Общее количество произведенных в мире ПХБ – около 1,5 млн. тонн

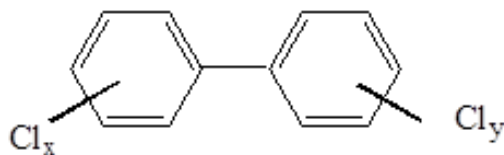


Рисунок 2.7.5. Структура молекулы ПХБ.

Хлор может замещать атомы водорода при любом атоме углерода. Теоретически возможно существование 209 изомеров вещества.

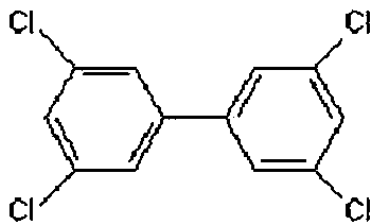


Рисунок 2.7.6. Структура 3,3',5,5'-тетрахлорбифенила

При остром воздействии вещества обладают сравнительно низкой токсичностью. В зависимости от строения изомера и вида экспериментального животного средняя смертельная доза колеблется в интервале от 0,5 до 11,3 г/кг. Хлорзамещенные бифенилы в мета- и параположении более токсичны.

*Токсикокинетика.* В организм млекопитающих и человека ПХБ могут проникать через кожу, легкие и желудочно-кишечный тракт. На производстве основной способ поступления веществ - через кожные покровы, в то время как в повседневной жизни большее количество веществ поступает в организм с загрязненной пищей.

Попав в кровь, вещества быстро накапливаются в печени и мышцах, откуда затем, перераспределяются в жировую ткань. Коэффициент распределения веществ в тканях - мозг : печень : жир - составляет в среднем 1 : 3,5 : 81.

ПХБ метаболизируют в основном в печени с образованием гидроксильированных фенольных соединений, через промежуточный

продукт - ареноксид. Возможно дегалогенирование соединений. Скорость метаболизма зависит от структуры изомера и вида экспериментального животного, на котором изучается процесс. Собаки и грызуны метаболизируют ПХБ с большей скоростью, чем приматы. Их введение в организм сопровождается усилением метаболизма других ксенобиотиков. Основные пути выведения: с желчью в содержимое кишечника и через почки с мочой. В зависимости от строения изомеров период полувыведения ПХБ из организма человека колеблется от 6 -7 до 33 - 34 месяцев.

Токсикодинамика. Наибольшую опасность представляют подострые и хронические воздействия ПХБ, которые приводят к развитию многообразных эффектов: прогрессирующему падению веса, хлоракне, выпадению волос, отекам, инволюции тимуса и лимфоидной ткани, гепатомегалии, угнетению костного мозга, нарушению репродуктивных функций и т.д. Изменения иммунного статуса не однозначны: отмечается как иммуносупрессивное, так и активирующее действие ПХБ. В эксперименте частота инфекционных заболеваний среди лабораторных животных увеличивается. У животных, подвергшихся воздействию токсикантов в пренатальном, неонатальном и постнатальном периоде развиваются неврологические знаки, проявляющиеся, главным образом, нарушением поведения: склонностью к стереотипным УманежнымФ движениям, гипер- или гипоактивности.

У человека наиболее достоверным проявлением действия ПХБ является патология кожных покровов, и в частности, хлоракне.

В условиях производства или при проживании на зараженной местности, отмечается неблагоприятные последствия действия токсикантов на репродуктивные функции женщин и плод. Это проявляется преждевременными родами, снижением веса новорожденных, микроцефалией, отставанием в умственном и физическом развитии детей.

Получены многочисленные данные, свидетельствующие о мутагенном действии ПХБ. В опытах на животных показана способность веществ образовывать аддукты с молекулами ДНК. Однако у человека этот вид токсического действия не подтвержден. Хроническое действие ПХБ в эксперименте проявляется увеличением числа опухолей печени. Показано также, что эти вещества могут



являться модификаторами действия известных канцерогенов, выступая в роли промоторов или ингибиторов опухолевого роста. Так, в опытах на животных доказана их роль как промоторов гепатоцеллюлярных опухолей и неопластических изменений, развивающихся при действии N-нитрозаминов. Свойства промоторов у различных изомеров ПХБ выражены тем сильнее, чем в большей степени они способны активировать цитохром Р-450-зависимые оксидазы, чувствительные к 3-метилхолантрону. Канцерогенность ПХБ для человека не доказана.

### ***Хлорированные бензолы (ХБ)***

Хлорированные бензолы - это группа химических соединений, используемых в качестве органических растворителей, пестицидов, фунгицидов, компонентов химического синтеза. Они представляют собой молекулу бензола, в которой атомы водорода замещены 1 - 6 атомами хлора (Рис. 2.7.6.)

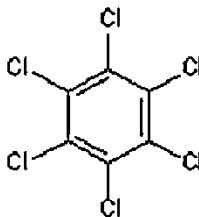


Рисунок 2.7.6. Структура гексахлорбензола

Как правило, воздействию веществами люди подвергаются в производственных условиях, однако в последнее время достаточно высокое количество веществ стали обнаруживать в окружающей среде: воздухе, почве, продовольствии, воде. Чем выше степень хлорирования молекулы, тем ниже растворимость в воде, летучесть веществ.

*Токсикокинетика.* Хлорированные бензолы - липофильные вещества и потому способны к биоаккумуляции в тканях животных и человека (хотя и в меньшей степени, чем другие хлорированные ароматические углеводороды).

В опытах на животных показано, что вещества, попавшие в организм метаболизируют в печени при участии цитохром-Р-450-зависимых оксидаз до хлорированных фенолов, через стадию ареноксинов. Часть ксенобиотика, попавшего в организм, связывается

с клеточными белками и подвергается превращению путем дегалогенирования молекулы. Метаболизм веществ в организме человека практически не изучен. У лиц, подвергшихся воздействию ХБ, метаболиты определялись в крови, жировой ткани, моче, выдыхаемом воздухе.

Хлорированные фенолы выделяются с мочой и калом в основном в форме серусодержащих конъюгатов. Скорость элиминации низка. Полагают, что ХБ могут депонироваться в тканях человека на период до 15 лет.

*Токсикодинамика.* Основным проявлением острого токсического действия ХБ является *porphygia cutanea tarda*. Этот эффект, в частности, развился у лиц, употребивших в пищу зерно, обработанное гексахлорбензолом.

Данные о других проявлениях поражения ХБ малочисленны и противоречивы. Сообщается, что у лиц, подвергшихся острому воздействию 1,2-дихлорбензола, развились беспокойств, головная боль, чувство слабости, тошнота, раздражение глаз и слизистых дыхательных путей. У обследованных обнаружено повышение числа хромосомных аберраций в лейкоцитах периферической крови (8,9% против 2% в контроле).

Исследования на животных свидетельствуют о способности веществ (гексахлорбензола, дихлорбензола) вызывать карциному печени, почек и аденому паращитовидной железы. Исследования на генотоксичность веществ дают отрицательных результат. Не удалось получить объективных данных о канцерогенности ХБ для человека.

### ***Пестициды.***

Пестициды – химические вещества, предназначенные для борьбы с вредителями культурных растений с целью повышения их урожайности. Наиболее желательным свойством пестицидов, в этой связи, является избирательность их действия в отношении организмов-мишеней. Положительную роль пестицидов в сельском хозяйстве нельзя недооценивать, однако накопление их в воде и почве оказывает токсическое действие на людей и животных, изменяет почвенную флору и фауну, нарушает естественный баланс биологических сообществ. Основной риск, связанный с использованием пестицидов, обусловлен их накоплением в окружающей среде и

биоте, перемещением по пищевым цепям, вплоть до человека. Достаточно часты случаи острого отравления пестицидами.

Существует несколько классификаций ядохимикатов. По производственному назначению пестициды подразделяются на следующие группы:

- акарициды – средства для борьбы с клещами;
  - арборициды – средства для уничтожения нежелательных кустарников и деревьев;
  - альгициды – средства для уничтожения водорослей в водоемах;
  - аттрактанты – вещества, привлекающие насекомых;
  - афициды – средства для борьбы с тлями;
  - гербициды – средства для борьбы с вредными растениями;
  - дефолианты – средства для удаления листьев с технических культур при машинной обработке урожая;
  - десиканты – средства для подсушивания растений;
  - зооциды – средства для борьбы с грызунами;
  - инсектициды – средства для борьбы с вредными насекомыми;
  - ихтиоциды – средства для борьбы с сорными видами рыб;
  - ларвициды – средства для уничтожения личинок и гусениц;
  - моллюскоциды – средства для борьбы с моллюсками и слизнями;
  - нематоциды – средства для борьбы с круглыми червями;
  - овициды – средства для уничтожения яиц насекомых;
  - реторданты – регуляторы роста растений;
  - репелленты – средства для отпугивания летающих насекомых;
  - фунгициды – средства для борьбы с грибами;
  - хемостерилилянты – средства для стерилизации самцов и самок вредных насекомых.
- По химическому составу пестициды подразделяют на*
- фосфорорганические,
  - хлорорганические,

- карбаматные,
- ртутноорганические,
- производные хлорфеноксиуксусной кислоты,
- производные мочевины,
- производные триазина,
- гетероциклические соединения,
- нитро- и хлорпроизводные фенола, медьсодержащие соединения,
- циан- и родансодержащие соединения,
- фторсодержащие соединения.

*Классификация пестицидов по способу проникновения и по характеру действия*

По способу проникновения и характеру воздействия различают химические средства защиты растений контактного, системного, кишечного, фумигантного действия.

– Контактные – вызывают гибель или подавление развития вредных организмов при соприкосновении (контакте) с ними.

– Системные – способны проникать в растения, перемещаться по их сосудистой системе из одних органов в другие и вызывать гибель вредных организмов (вредителей, болезней, сорняков).

– Кишечные – вызывают отравление вредителей при поступлении в организм вместе с пищей или водой.

– Фумиганты – вещества, действующие на вредные организмы в паро- или газообразном состоянии и вызывающие отравление вредителей при поступлении через органы дыхания.

*Гигиеническая классификация пестицидов* включает следующие основные критерии вредности: токсичность по величине среднесмертной дозы при однократном введении в желудок, кожно-резорбтивную токсичность, кумулятивные свойства, опасность веществ по степени летучести, стойкость во внешней среде, бластоогенность, тератогенность, эмбриотоксичность и аллергенные свойства пестицидов.

*По стойкости* во внешней среде пестициды делятся на четыре группы в зависимости от периода полураспада:

- очень стойкие – 1–2 года;

- стойкие – от 6 мес. до 1 года;
- умеренно стойкие – 1–6 мес.;
- малостойкие – до 1 мес.

#### *Классификация по кумуляции*

По кумуляции группы пестицидов выделяют, учитывая их способность к накоплению в живых организмах:

- вещества, обладающие сверхкумуляцией ( $K_{кум} < 1$ );
- выраженной кумуляцией ( $K_{кум} — 1-3$ );
- умеренной кумуляцией ( $K_{кум} — 3-5$ ).
- слабо выраженной кумуляцией ( $K_{кум} > 5$ ).

#### *Характеристика пестицидов*

##### ***1 Хлорорганические пестициды***

Хлорорганические пестициды – обладают высокой персистентностью в окружающей среде, наиболее ярким представителем является ДДТ. Он устойчив к фотохимическим реакциям, длительное время сохраняется в окружающей среде. Он нашел самое широкое применение для защиты сельскохозяйственных культур от насекомых и вредителей. Его эффективность в этом отношении исключительно высока. Вместе с тем было установлено, что большая стойкость в окружающей среде приводит к его накоплению в цепях питания до уровня, вызывающего изменения в организме человека. Обладая выраженными кумулятивными свойствами, он постепенно накапливается в почве, воде, пищевых продуктах, обнаруживался в почве через 8 – 12 лет после применения. Еще одно характерное свойство хлорорганической группы пестицидов – это их способность накапливаться в организме животных. Некоторые из хлорорганических пестицидов, такие как алдрин, дилдрин относятся к сильно действующими очень опасным по своей летучести веществам, большинство же препаратов этой группы – среднетоксичные соединения. ХОП вызывают острые и хронические отравления с поражением печени, центральной и периферической нервной системы и других органов.

##### ***Фосфорорганические пестициды***

Другой многочисленной группой являются фосфорорганические пестициды. Обладая высокой биологической активностью, оказы-

вают токсическое действие на организм человека и животных. Как правило, это высокотоксичные яды, в механизме действия которых лежит угнетение деятельности жизненно важных ферментов. Мало накапливаются в окружающей среде. Под действием природных факторов они полностью разрушаются, превращаясь в малотоксичные соединения. В связи с этим ФОС меньше загрязняют продукты питания. Но всё же часть фосфорорганических пестицидов обладают высокой токсичностью, способны вызывать острые отравления и поэтому их практическое применение запрещено.

### ***Ртутьорганические соединения***

К высокотоксичным пестицидам, обладающим выраженной кумуляцией и стойкостью, относятся ртутьорганические соединения (гранозан, меркуран). Применяются в основном для предпосевного протравливания семян и для защиты культур от грибковых заболеваний и насекомых - вредителей. При отравлении этими соединениями поражается преимущественно нервная система, что связано с быстрым накоплением в органах и тканях, богатых липидами. Острое отравление ртутьорганическими пестицидами сопровождается также расстройством со стороны сердечно – сосудистой системы, печени, желудка, изменениями в костном мозге и периферической крови.

### ***Производные карбаминовой кислоты***

Пестициды на основе карбаминовой кислоты обладают средней и малой токсичностью, слабовыраженной кумуляцией, быстро разрушаются во внешней среде. Однако отдельные соединения сохраняются на обработанных площадях довольно продолжительное время, действуют как контактные яды и по степени токсичности не уступают ФОС. способность вызывать мутагенный и эмбриотоксический эффект обязывает токсикологов и гигиенистов уделять им большое внимание

### ***Токсичность.***

*Мутагенная активность пестицидов* - лишь одно из нескольких направлений отрицательного влияния пестицидов на здоровье человека. Среди других влияний следует отметить прямое *отравление, аллергию и токсичность для глаз*. Последние два вида воздействия наблюдаются ежегодно у сотен миллионов людей. Прямые отравления пестицидами отмечаются в мире ежегодно у 2 млн. че-

людей, из них около 50 тыс. - смертельные. В ряде районов с интенсивным сельскохозяйственным производством по числу погибающих от прямого отравления пестицидами или вызванных ими вторичных заболеваний сельское хозяйство стало одной из самых опасных профессий (в штате Калифорния по числу серьезных отравлений - 7 человек на тысячу в год).

Заболевания, вызванные воздействием пестицидов

- железодефицитная анемия
- поражение верхних дыхательных путей
- бронхиальная астма
- заболевания печени и почек
- поражение эндокринной системы
- высокий уровень гинекологических заболеваний
- повышение частоты аллергических заболеваний
- расстройства функций нервной системы
- увеличение количества аномалий развития
- высокий уровень общей заболеваемости новорожденных

Токсичность пестицидов для людей и животных, способность их сохраняться во внешней среде, накапливаться в получаемой продукции требуют разработки строгих научно обоснованных рекомендаций, нормативов, ограничений (регламентов) для каждого препарата, обеспечивающих эффективное и безопасное их применение. Регламенты для пестицидов разрабатываются Министерством сельского хозяйства Республики Беларусь совместно с Министерством здравоохранения.

## ***Практическая работа № 9. Кумуляция ТМ в организме***

На рубеже XX и XXI веков человечество столкнулось с рядом глобальных экологических проблем, среди которых антропогенные изменения биосферы, истощение природных ресурсов, демографический взрыв, загрязнение окружающей среды. Один из распространенных видов загрязнения - поступление в различные среды тяжелых металлов (ТМ) - большой группы химических

элементов с относительной атомной массой более 40 (Hg, Pb, W, Sn, Cd, Mo, Cu, Co, Mn, Cr и др.). Тяжелые металлы, загрязняющие почву, могут поглощаться растениями и по пищевой цепи попадать в организмы животных и человека.

**9.1. Цель работы:** изучить источники поступления, накопление в продуктах питания, воде, почве, организме человека тяжелых металлов 1 класса опасности

**9.2. Порядок выполнения работы:**

1. изучить теоретическую часть;
2. ответить на контрольные вопросы
3. выполнить практическую часть;
4. оформить отчет.

**9.3. Практическая часть.**

1. При сжигании угля на ТЭЦ и на мусоросжигательном заводе с золой происходит значительный выброс ТМ (Табл. 9.П.5). Используя исходные данные, оцените суммарную эмиссию токсикантов по трем классам опасности (Табл. 9.П.3.) за расчетный период по варианту в табл.9.П.1. Результаты занести в табл. 9.П.7.

Таблица 9.П.1. Варианты задания 1

Исходные данные	Варианты																			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Расчетный Период, t, месяцы	6	5	6	5	4	6	3	5	6	3	7	4	8	3	4	6	5	7	8	5
Расход Угля на ТЭЦ, т <sub>1</sub> , тыс.т/сут	7	6	5	8	5,5	6,5	7,7	6,4	7,2	5,8	6,6	8	7,5	5,8	4,9	5,7	6,2	7	6,1	7,1
Масса сжиг. мусора, т <sub>2</sub> т/сут	1,8	2	2,7	1,9	1,4	1,8	1,5	2,7	2,5	1,9	2,1	1,8	1,4	1,5	2,7	2,5	1,9	2,1	1,8	2,5

Указания к выполнению

Рассчитайте количество токсикантов (кг) по группам опасности при работе ТЭЦ

$$M_{li} = 30 q_{li} m_1 t \cdot 10^{-3}$$



где  $q1i$  – удельный выброс  $i$ -го металла, мг/кг топлива;

$m1$  - расход угля на ТЭЦ, т/сут;

$t$  - расчетный период, мес.

2. Рассчитайте количество токсикантов (кг) по группам опасности при работе мусоросжигательного завода

$$M2i = 30 q2i m2 t \cdot 10^{-3}$$

где  $q2i$  – удельный выброс  $i$ -го металла, мг/кг топлива;

$m2$  - масса сжигаемого мусора, т/сут;

$t$  - расчетный период, мес.

. Определите количество образовавшихся за год при сжигании мусора шлаков, если известно, что из 3,5 т мусора получается 1 т шлаков. Количество дней работы мусоросжигательного завода – 320.

3. Сделайте выводы по заданию 1 и 2

4. В сертифицированной лаборатории, определяющей качество продуктов питания, получены следующие данные по содержанию тяжелых металлов в пересчете на 100 г навески. Охарактеризуйте наличие ТМ с точки зрения допустимости употребления продуктов человеком, используя сведения о ПДК (Табл. 9.П.6.). Варианты заданий в табл. 9.П.2. Результаты представьте в виде табл. 9.П.8.

Таблица 9.П.2. Варианты задания 4

Токси- кан- ты	Варианты																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pb	0,06	0,02	0,03	0,4	0,06	0,03	0,8	0,5	0,3	0,1	0,07	0,07	0,07	0,1	0,07	0,01	0,1	0,1	0,01	0,02	0,01
Cd	0,01	0,003	0,01	0,05	0,002	0,001	0,3	0,004	0,01	0,1	0,1	0,1	0,006	0,0005	0,006	0,001	0,006	0,1	0,0005	0,0005	0,1
As	0,4	0,01	0,06	0,06	0,008	0,01	0,05	0,008	0,005	0,05	0,03	0,1	0,015	0,001	0,001	0,015	0,001	0,0005	0,001	0,015	0,001
Hg	0,1	0,001	0,002	0,04	0,005	0,001	0,05	0,002	0,05	0,05	0,004	0,0005	0,0001	0,001	0,0001	0,0001	0,001	0,1	0,001	0,0001	0,0001

Продукт питания	Zn	Cu
Рыба морск.морская.	3	0,7
крупа	3	0,8
Сахар-песок	0,2	0,05
шоколад	10	6
молоко	5	0,07
Овощи свеж.	0,8	0,4
чай	15	2,5
мясо	5	0,3
Колбаса вареная	10	1
почки	15	5
грибы	10	-6
конфеты	2,2	12
Фрукты, ягоды	0,5	2
печенье	3	0,1
орехи	4	0,015
хлеб	0,5	0,1
Масло растительное	0,2	0,5
Рыба пресноводная	3	0,2
Масло сливочное	1	0,1
яйца	0,2	0,5
Сыры творог	0,1	0,5

### Указания к выполнению

1. Обратите внимание на то, что значения ПДК приведены в пересчете на кг продукта.

2. Превышение значений ПДК даже по одному из элементов является основанием для признания продуктов бракованными.

3. Почему для различных продуктов питания применяются разные значения ПДК?

5. Рассчитайте количество каждого тяжелого металла, поступающего в организм человека ежедневно, при употреблении продуктов с содержанием тяжелых металлов равных ПДК. (Табл. 9.П.6.) Результаты представьте в виде табл. 9.П.9.

6. Рассчитайте поступления ТМ, указанных в Табл. 9.П.10., в организм человека при вдыхании атмосферного воздуха, если через легкие человека ежесуточно проходит в среднем 15 м<sup>3</sup> воздуха

7. Рассчитайте поступления ТМ, указанных в Табл. 9.П.10., в организм человека с питьевой водой, если человек ежесуточно употребляет 2,0 дм<sup>3</sup> воды. Данные для расчета по п.п.3,4 находятся в Приложении 3.

8. Рассчитайте суммарное поступление ТМ в организм человека за сутки с пищей, водой, воздухом. Заполните табл. 9.П.10.

9. Сделайте выводы о суточном поступлении ТМ в организм человека, сравните с допустимыми значениями (Табл. 9.П.4.), предложите пути решения проблемы поступления ТМ в организм человека и ОС.

Таблица 9.П.3. Классы опасности различных химических веществ, попадающих в почву из выбросов, сбросов и отходов

Класс опасности	Химическое вещество
I	Мышьяк, кадмий, ртуть, селен, свинец, цинк, бериллий
II	Бор, кобальт, никель, молибден, медь, сурьма, хром
III	Барий, ванадий, вольфрам, марганец, стронций

Таблица 9.П.4. Нормативы содержания и поступления ТМ

Метеллы/показатель	Cu	Zn	Cd	Hg	Pb	As
ПДК <sub>с.с.</sub> в атм. воздухе, мг/м <sup>3</sup>	0,01	0,01	0,001	0,0003	0,0003	0,003
ПДК в питьев. воде, мг/дм <sup>3</sup>	1,0	1,0	0,001	0,0005	0,03	0,001
Допустимое суточное поступление, мг	20	200	0,5	0,05	1,00	0,05

Таблица 9.П.5. Удельный выброс тяжелых металлов с золой при сжигании угля на ТЭЦ и мусора, мг/кг топлива

Металл	Мусоросжигательный завод	Угольная электростанция
Мышьяк	180	490
Барий	2100	1900
Бериллий	4	30
Кадмий	500	30
Хром	650	370
Кобальт	140	40
Медь	1450	300
Свинец	20000	2100
Ртуть	130	5
Стронций	290	1800
Ванадий	150	850
Цинк	48000	2800

Таблица 9.П.6. ПДК тяжелых металлов в пищевых продуктах

Пищевые продукты	Свинец	Кадмий	Мышьяк	Ртуть	Медь	Цинк
<i>Хлебобулочные и кондитерские изделия</i>						
Зерновые	0,5	0,1	0,2	0,03	10	50
Зернобобовые	0,5	0,1	0,3	0,02	10	50
Крупы	0,5	0,1	0,2	0,03	10	50
Мука, кондитерские изделия	0,5	0,1	0,2	0,02	10	50
Хлеб	0,3	0,05	0,1	0,01	5	25
Бараночные и сухарные изделия	0,5	0,1	0,2	0,02	10	30
Отруби пшеничные	1	0,1	0,2	0,03	20	130
Соль поваренная	2	0,1	1	0,01	3	10
Крахмал	0,5	0,1	0,1	0,02	10	30
Сахар-песок	1	0,05	0,5	0,01	1	3
Пектин	1	0,1	0,5	0,1	10	30
Желатин	2	0,03	1	0,05	15	100
Орехи (ядро)	0,5	0,1	0,3	0,03	20	50
Конфеты	1	0,1	0,5	0,01	15	30
Какао-порошок и шоколад	1	0,5	1	0,1	50	70
Печенье	0,5	0,1	0,3	0,02	10	30
<i>Молочные изделия</i>						
Молоко, кисломолочные изделия	0,05	0,03	0,05	0,05	1	5
Молоко консервированное	0,3	0,1	0,15	0,015	3	15
Молоко сухое	0,05	0,03	0,05	0,005	1	5
Сыры, творог	0,3	0,2	0,2	0,03	4	50
Масло сливочное, жиры животные	0,1	0,03	0,1	0,03	0,5	5
Казеин	0,3	0,2			4	50
<i>Растительные продукты</i>						
Масло растительное	0,1	0,05	0,1	0,05	1	5
Маргарин и кулинарные жиры	0,1	0,05	0,1	0,05	5	10
Овощи свежие	0,5	0,03	0,2	0,02	5	10
Фрукты, ягоды	0,4	0,03	0,2	0,02	10	10
Грибы	0,5	0,1	0,5	0,05		20
Чай	10	1	1	0,1	100	10
Консервы овощные в стекляннной таре	0,5	0,03	0,2	0,02	5	10
Консервы овощные в металлической таре	1	0,05	0,2	0,02	5	10
Консервы фруктовые, ягодные и соки в стекляннной таре	0,4	0,03	0,2	0,02	5	10
Консервы фруктовые, ягодные и соки в металлической таре	1	0,05	0,2	0,02	5	10
Овощи сушеные	0,5	0,03	0,2	0,02	5	10

Продолжение Таблицы 9.П.6. ПДК тяжелых металлов в пищевых продуктах

Фрукты и ягоды сушеные	0,4	0,03	0,2	0,02	5	10
Специи и пряности	5	0,2	5			
<i>Мясные продукты</i>						
Мясо и птица (свежие и мороженные)	0,5	0,05	0,1	0,03	5	70
Колбасы вареные	0,5	0,05	0,1	0,03	5	70
Консервы из мяса и птицы в стеклянной, алюминиевой и цельнотянутой жестяной таре	0,5	0,05	0,1	0,03	5	70
Консервы из мяса и птицы в сборной жестяной таре	2	0,1	0,1	0,03	5	70
Почки и продукты их переработки	1	1	1	0,2	20	100
Яйца	0,3	0,01	0,1	0,02	3	50
Яичный порошок	3	0,1	0,5	0,1	15	200
<i>Рыбные продукты</i>						
Рыба свежая и мороженная пресноводная:						
Хищная	1	0,2	1	0,6	10	40
Нехищная	1	0,2	1	0,3	10	40
Рыба свежая и мороженная морская	1	0,2	5	0,4	10	40
Рыба тунцовая свежая	2	0,2	5	0,7	10	40
Рыба консервированная в стеклянной таре:						
Пресноводная	1	0,2	1	0,3	10	40
Морская	1	0,2	5	0,4	10	40
Тунцовая	2	0,2	5	0,7	10	40

## 9.4 Оформление отчета

### Задание 1,2

$m_1 =$

$m_2 =$

$t =$

Таблица 9.П.7. Результаты расчетов по заданию 1,2

	Me	ТЭЦ		Мусоросжигательный завод	
		расчет	Масса. кг	расчет	Масса. кг
Me I класса					
Me II класса					

Ме III класса					
Итого	-	-		-	

Расчет шлаков

Масса шлаков=

Выводы:

#### Задание 4

Таблица 9.П.8. Результаты расчетов по заданию 4

Продукт	Свинец	Кадмий	Мышьяк	Ртуть	Медь	Цинк
Содержание в 100г по т2						
Норма в 1000 г						
Норма в 100 г						
Превышение (во сколько раз)						

Выводы

#### Задание 5

Таблица 9.П.9. Результаты расчетов по заданию 5

Наименование продуктов питания	Норма продукта г/сутки	Содержание Pb мг	Содержание Cd мг	Содержание As мг	Содержание Hg мг	Содержание Cu мг	Содержание Zn мг
Хлеб	300						
Крупы (гречневая, рис, овсянка, пшеничная и другие)	45						
Макаронные изделия	20						
Овощи	600						

Наименование продуктов питания	Норма продукта г/сутки	Содержание Pb мг	Содержание Cd мг	Содержание As мг	Содержание Hg мг	Содержание Cu мг	Содержание Zn мг
Фрукты свежие	160						
Соки фруктовые, овощные	100						
Молоко, кефир	300						
Творог, сыр	50						
Мясо и птица	200						
Рыба, рыбопродукты	120						
Яйцо (штук)	0,5						
Масло сливочное крестьянское	30						
Масло растительное	20						
Итого							

Выводы

### Задание 9.

Таблица 9.П.10. Итоговая таблица, задание 9

Поступление ТМ В сутки	Pb	Cd	As	Hg	Cu	Zn
С продуктами						
С водой						
С воздухом						
Итого						

Выводы:

## Контрольные вопросы

1. Какие вещества относятся к тяжелым металлам?
2. Металлы 1,2,3 классов опасности
3. Определение понятий : токсичность, канцерогенез, металло-тионины, мутагенность, нефротоксикант, нейротоксичность. Примеры ТМ, обладающих данными свойствами
4. Пути попадания ТМ в организм
5. Тиоловые яды. Механизм действия тиоловых ядов (схема реакции)
6. От чего зависит степень токсичности вещества для организма?
7. Процессы, происходящие с биологически активными биомолекулами в результате их взаимодействия с ТМ
8. Механизмы снижения токсического действия ТМ на организм
9. Назовите эффекты хронического действия ТМ на организм
10. Механизмы перевода токсиканта (ТМ) в неактивную форму в организме
11. Токсичное влияние ртути, кадмия, свинца, мышьяка, меди, цинка на организм человека

### *Практическая работа № 10. Первичный токсиколого-гигиенический паспорт нового соединения. Токсикометрические показатели пестицидов*

Подавляющее большинство пестицидов является «чистыми» ксенобиотиками–веществами небиологического происхождения и представляет собой хроноконцентрационные кумулятивные яды, то есть их токсическое действие обуславливается не только концентрацией, но и длительностью воздействия. При этом токсическое действие пестицидов обладает как материальной, так и функциональной кумуляцией.

**10.1. Цель работы:** Изучить физико-химические, биологические и токсикологические характеристики пестицидов. Составить пер-



вичный токсико-гигиенический паспорт фосфорорганического пестицида. Рассчитать токсикометрические показатели фосфорорганического пестицида

### **10.2. Порядок выполнения работы:**

1. изучить теоретическую часть;
2. ответить на контрольные вопросы
3. выполнить практическую часть;
4. оформить отчет.

### **10.3. Практическая часть.**

1. Составить первичный токсиколого-гигиенический паспорт фосфорорганического пестицида по варианту в табл. 10.П.1 Паспорт оформляется в соответствии с нижеприведенным образцом. Физико-химические данные, отсутствующие в справочной литературе, необходимо рассчитать по формулам (1-9)

Первичный токсиколого-гигиенический паспорт нового соединения (Название вещества)

I. Область применения вещества.

II. Условия применения вещества.

III. Сведения о физико-химических свойствах и способы химического определения.

1. Эмпирическая формула вещества.
2. Структурная формула вещества.
3. Молекулярная масса.
4. Удельный вес.
5. Температура кипения.
6. Температура плавления.
7. Давление пара в мм рт. ст. при 20°C.
8. Насыщающая воздух концентрация в мг/л при 20°C.
9. Поверхностное натяжение.
10. Показатель преломления, nD.
11. Температура воспламенения.
12. Химическая реакционная способность (гидролиз, окисляемость, способность к полимеризации и т.д.).
13. Растворимость в воде, масле, органических растворителях (весовые проценты).

14. Содержание примесей (наименование веществ и их процентное содержание).

15. Для пылей – дисперсность аэрозоля.

IV. Утвержденные токсикометрические показатели

V. Расчетные токсикометрические показатели

#### *Порядок заполнения токсиколого-гигиенического паспорта*

Токсиколого-гигиенический паспорт нового соединения – это официальный документ в составе технологической и санитарно-гигиенической документации. В составлении токсикологического паспорта, а также карты предварительной токсикологической оценки новых химических веществ принимают участие токсикологи, гигиенисты, технологи, инженеры-экологи. Необходимая информация о физических, химических и физико-химических свойствах веществ представляется соответствующей технологической организацией, разрабатывающей производство и применение вещества. Наличие такого документа в составе технологической документации необходимо для правильной и обоснованной организации профилактических мероприятий и правил техники безопасности. Прежде всего, следует внести в паспорт сведения о структурной химической формуле вещества, его физических и физико-химических свойствах (молекулярный вес, температура кипения, упругость пара, растворимость в воде, показатель преломления и другие константы). Эти сведения получают из справочной, учебной и научной литературы. Однако паспорт рассчитан на регистрацию более детальных сведений, поэтому при проведении ускоренной оценки в нем заполняются не все графы. Паспорт ориентирует в том, что именно желательно знать о новом химическом соединении. Важное значение имеют сведения о стабильности изучаемого вещества. В случае быстрых превращений соединения на воздухе, необходимо учитывать возможную надобность исследования токсичности помимо основного продукта и других соединений, образующихся при его разложении, если нужных сведений для оценки степени их токсичности не найдено. Кроме того, требуются сведения о способах применения вещества в промышленности. Это имеет непосредственное значение для правильности даваемых по окончании исследований указаний, касающихся безопасности работы с

данным химическим агентом. При этом необходимо также учесть имеющиеся токсикологические данные для веществ, сходных по химическому строению с исследуемым химическим соединением. При отсутствии сведений о физико-химических свойствах студент должен определить для жидкостей хотя бы удельный вес. Затем следует рассчитать насыщающую воздух, т.е. предельно достижимую концентрацию при температуре 20°C по формулам (1-9)

$$C_{20} = \frac{P \cdot M}{18,271} \quad \text{мг/дм}^3, \quad (1)$$

где  $C_{20}$  – концентрация, насыщающая воздух при 20°C;  $P$  – упругость пара в мм рт. ст. при 20°C;  $M$  – молекулярный вес; 18,271 – константа.

При отсутствии данных об упругости пара следует вычислить ее приближенно по формуле

$$\lg P_{\text{мм рт.ст.}} = 3,5 - 0,0202 (t^{\circ}\text{кип} + 3) \quad (2)$$

Эта формула дает очень близкие к действительным величины для веществ с температурой кипения в пределах от 30 до 200°. Следует также приближенно рассчитать коэффициент распределения вещества между водой и воздухом (или, что то же, коэффициент растворимости паров в воде) –  $\lambda$ , расчет производится по формуле:

$$\lambda = \frac{S \cdot 760 \cdot 22,4 \cdot T}{P \cdot M \cdot 273,1}, \quad (3)$$

где  $S$  – растворимость вещества в г/л;  $T$  – абсолютная температура (273,1+t°C),

а 22,4 – объем грамм-молекулы газа в кубических дециметрах (дм<sup>3</sup>).

Если нет данных для расчета  $\lambda$  по вышеприведенной формуле, следует произвести расчет  $\lambda$  по упрощенной формуле, пригодной при наличии сведений о коэффициенте распределения вещества между маслом и водой ( $K$ ):

$$\lg \lambda = -0,73 \lg K + 2,9. \quad (4)$$

При отсутствии сведений о коэффициенте распределения вещества между маслом и водой ( $K$ ), следует рассчитать его приближенно

ное значение по разным уравнениям для различных групп летучих органических соединений

для углеводов:

$$\lg K = -0,04 + 0,032 M_0 \quad (5a)$$

и  $\lg K = 1,0 + 0,030 M_0; \quad (5б)$

для спиртов:

$$\lg K = -2,68 + 0,043 M_0 \quad (6a)$$

и  $\lg K = -3,60 + 0,040 M_0; \quad (6б)$

для аминов, нитроаминов и других производных аминов:

$$\lg K = -4,81 + 0,052 M_0; \quad (7)$$

для других групп соединений расчет будет более грубым:

$$\lg K = -3,5 + 0,053 M_0, \quad (8)$$

где  $M_0$  – молекулярный объем, представляющий собой отношение молекулярного веса к плотности вещества или его удельному весу ( $M/d$ ).

Следует также знать плотность паров по отношению к воздуху, которую можно вычислить по формуле

$$D = \frac{M}{28,88}, \quad (9)$$

где 28,88 – молекулярная масса воздуха.

**2.** Рассчитать токсикометрические показатели LC50 DC50 ВДКр.з. ВДКв ВДКп ВДКпр для пестицида согласно своему варианту, приведенному в табл. 10.П.1.

Таблица 10.П.1. Варианты заданий

вариант	вещество	вариант	вещество	вариант	вещество
1	Дихлофос	12	Хлортион	23	Бензофосфат
2	Дибром	13	Иодфенфос	24	Сайфос
3	Мовинфос	14	Байтекс	25	Ульттрацид
4	Метилнитрофос	15	Байтекс	26	Мокап
5	Гардон	16	Фенсульфотион	27	ТЭПФ
6	Иодфенфос	17	Аббат	28	Тиопирофос

7	Байтекс	18	карбофос	29	Октаметил
8	Димефокс	19	Фосфамид	30	Хлорофос
9	Метафокс	20	Фенкаптон	31	Бутонат
10	Тиофос	21	Этион	32	Изофос-1
11	Метилнитрофос	22	фталофос	33	энезин

### 2.1. Предварительный расчет средне-смертельной концентрации (LC50) пестицидов для белых мышей

Как правило, еще до перехода к определению токсичности вещества в опытах на животных токсикологи предварительно рассчитывают вероятную смертельную концентрацию на основании некоторых физических констант.

$$\lg LC50 \text{ мг/дм}^3 = -0,02 - 0,009t_{кип} \quad (10)$$

$$\lg LC50 \text{ мг/дм}^3 = -1,6 - 0,01t_{пл} \quad (11)$$

$$\lg LC50 \text{ мг/дм}^3 = 0,08 - 0,011M \quad (12)$$

Значение LC50 мг/дм<sup>3</sup> рассчитывается как среднее трех расчетов по формулам 1-3

### 2.3.2 Предварительный расчет средне-смертельной дозы (DC50) пестицидов для белых мышей

$$\lg D L50 \text{ мМ/кг} = 0,62 \lg LC50 \text{ мМ/дм}^3 + 1,8 \quad (13)$$

$$\lg D L50 \text{ мМ/кг} = 2,8 - 0,013M \quad (14)$$

Для перевода среднесмертельной концентрации из мг/дм<sup>3</sup> в мМ/дм<sup>3</sup>, необходимо концентрацию в мг/дм<sup>3</sup> разделить на молярную массу пестицида

### 2.3 Расчет временно допустимых концентраций (ВДК) пестицидов

а) Расчет ВДКр.з. (воздух рабочей зоны)

Для расчетов ориентировочных временно-допустимых концентраций пестицидов в воздухе рабочей зоны можно использовать уравнение, базирующееся на дозе, средне-смертельной для 50% мышей и крыс при введении испытуемых веществ через рот:

$$\lg \text{ВДКр.з. мг/м}^3 = \lg D L50 \text{ мМ/кг} - 3,1 + \lg M \quad (15)$$

$$\lg \text{ВДКр.з. мг/м}^3 = 0,58 \lg D L50 \text{ мМ/кг} - 1,96 \quad (16)$$

-для фосфорсодержащих пестицидов

$$\lg \text{ВДКр.з. мг/м}^3 = 0,52 \lg D L50 \text{ (мМ/кг)} - 1,6 \quad (17)$$

-для хлорсодержащих пестицидов

$$\lg \text{ВДКр.з.} = 0,97 \lg D L50 - 3,06 \quad (18)$$

- для производных карбоминовой, тио и дитиокарбаминовой кислот

$$\lg \text{ВДК}_{\text{р.з.}} = 0,2 \lg D_{L50} - 0,81 \quad (19)$$

б) Расчет ВДКв (водоема культурно-бытового назначения)

Для ориентировочного определения ВДК органических соединений в воде водоемов культурно-бытового назначения рекомендуются уравнения по параметрам острой токсичности и некоторым физико-химическим константам:

$$\lg \text{ВДК}_{\text{в}} \text{ мг/л} = 1,7 \lg LC50 \text{ (мМ/дм}^3\text{)} - 2,12 \quad (20)$$

$$\lg \text{ВДК}_{\text{в}} \text{ мг/л} = 1,39 \lg D_{L50} \text{ (мМ/кг)} - 4,76 \quad (21)$$

$$\lg \text{ВДК}_{\text{в}} \text{ мг/л} = -0,45 + 0,007 t_{\text{пл}} \quad (22)$$

$$\lg \text{ВДК}_{\text{в}} \text{ мг/л} = -0,85 + 0,001 t_{\text{кип}} \quad (23)$$

в) Расчет ВДКпр (в продуктах питания)

В настоящее время расчетный метод для выявления возможных остаточных вредных веществ в пищевых продуктах применяются лишь для пестицидов.

Временную допустимую концентрацию пестицидов в продуктах питания (мг/кг) рассчитывается по формуле:

$$\text{ВДК}_{\text{пр}} = 0,13 \cdot 10^{-2} D_{L50} \text{ (мг/кг)} - 0,76 \quad (24)$$

- для фосфорорганических пестицидов

$$\text{ВДК}_{\text{пр}} = 1,45 \text{ ПДК}_{\text{в}} + 0,68 \quad (25)$$

- для хлорорганических пестицидов:

$$\text{ВДК}_{\text{пр}} = 2,2 \text{ ПДК}_{\text{в}} + 0,33 \quad (26)$$

г) Расчет ВДКп (в почве)

Расчет ВДКп проводится в настоящее время лишь для пестицидов. ВДКп устанавливается для тех препаратов, которые находятся на стадии государственных производственных испытаний, а также для пестицидов, допущенных к опытно-производственному применению, когда ВДКп для них еще не обоснованы или экспериментальное обоснование их нецелесообразно (ограниченный объем применения, малая – менее 2-х месяцев – стойкость в почве и т.д). Обязательным условием утверждения ВДКп является наличие метода химического контроля пестицида в почве.

Расчет ВДКп проводится на основе ПДК соответствующих пестицидов овощей или плодовых культурах по формуле:

$$\text{ВДК}_{\text{п}} = 1,23 + 0,48 \text{ ПДК}_{\text{пр}} \quad (27)$$

Если для овощных и плодовых культур установлено несколько нормативов, то в расчет берется минимальное значение.

Когда содержание остаточных количеств пестицидов в растениях не допускается, для расчета берется величина чувствительности утвержденного метода определения данного препарата в растениях. Уравнение (15) позволяет рассчитать ВДКп при величине ПДКпр или чувствительности метода определения, начиная с 0,003 мг/кг

3. В паспорте пестицида химическую реакционную способность данного вещества предположить на основании его химического строения и самостоятельного изучения вопроса

4. В выводе провести сравнение расчетных данных и реально существующих данных ПДК пестицида, оценить точность расчетных методов. Определить класс токсичности вещества

#### **10.4. Контрольные вопросы**

1. Определение понятия «пестициды»
2. Классификация пестицидов (в том числе и токсикологическая)
3. Токсичность пестицидов и действие на ОС, человека
4. Биохимическое действие пестицидов
5. Преимущества и недостатки ФОС
6. Методы снижения отрицательного действия пестицидов на человека и окружающую среду

## *ПРИМЕРНЫЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ РЕЗУЛЬТАТОВ УЧЕБНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ УЧАЩИХСЯ*

Показатель оценки результатов учебной деятельности учащихся – зачтено.

Усвоение и правильный ответ на следующие вопросы:

1. Биохимия как наука. Структура биохимии.
2. Свойства, особенности и химический состав биомолекул
3. Классификация аминокислот по химической структуре, физико-химическим свойствам и биологической ценности. Структурные формулы аминокислот
4. Белки, состав и строение. Физико-химические свойства белков. Классификация белков. Функции белков.
5. Качественная реакция аминокислот и белков.
6. Механизм биуретовой, нингидриновой, ксантопротеиновой и других универсальных и специфичных реакций на белки и аминокислоты
7. Определение и функции углеводов. Классификация углеводов. Моносахариды, дисахариды, полисахариды. Качественное определение углеводов. Определение и классификация липидов
8. Количественные характеристики липидов. Химические свойства липидов. Функции липидов. Качественные реакции липидов
9. Состав и строение нуклеиновых кислот. Структура ДНК и РНК. Функции нуклеиновых кислот. Качественные реакции на структурные компоненты нуклеиновых кислот
10. Токсикология, направления токсикологических исследований, объекты, изучаемые в токсикологии.
11. Основные естественные источники токсических соединений. Искусственные (антропогенные) источники токсических соединений.
12. Классификация химических веществ по токсичности.
13. Преобразование химических соединений во внешней среде под действием физико-химических факторов.



14. Что может происходить при совместном действии 2 и более токсикантов?

15. Что такое рецептор, каков механизм действия вещества на рецептор?

16. Стадии взаимодействия токсиканта с биологическим объектом?

17. Пути попадания токсикантов в клетку. Воздействие токсиканта на клеточном уровне.

18. Пути попадания токсикантов в организм. Воздействие токсиканта на организм.

19. Преобразование токсикантов в биологических объектах.

20. Чувствительность, толерантность, адаптация.

21. Как оценивается хроническое воздействие токсиканта?

22. Что такое токсичность? Формула определения токсичности?

23. Доза. Концентрация. Критерии токсического действия

24. Что такое LC50, LC100 что они характеризуют, их биологический смысл?

25. Определение пороговой концентрации вещества.

26. Что такое КВИО?

27. Что такое зона хронического действия, как ее оценить?

28. Что такое ПДК (определение, виды ПДК.).

29. Разработка ПДК для водной среды, воздуха, почвы, продуктов питания.

30. Что такое ВДК и ОБУВ?

31. Что такое коэффициент запаса? Применение, диапазон величин Кз?

32. Какие бывают экспресс-методы определения токсичности?

33. Экоотоксиканты. Радиация. Источники, механизм действия.

34. Экоотоксиканты. Тяжелые металлы. Источники, механизм действия.

35. Экоотоксиканты. Органические токсиканты. Источники, механизм действия.

36. Канцерогенность. Оценка канцерогенности. Механизм возникновения нарушения.

37. Мутагенность. Оценка мутагенности.

Белорусский национальный технический университет

УТВЕРЖДАЮ  
Проректор по учебной работе,  
экономической и финансовой деятельности  
Белорусского национального  
технического университета  
\_\_\_\_\_ Г.А. Вершина

Регистрационный № УД-\_ФГДЭ 89-13/уч. От 31.03.2016

УЧЕБНАЯ ПРОГРАММА  
ОСНОВЫ БИОХИМИИ И ТОКСИКОЛОГИИ

Учебная программа учреждения высшего образования  
по учебной дисциплине для специальности  
1-57 01 02 «Экологический менеджмент и аудит в промышлен-  
ности»

2016г.

## ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА

Учебная программа по учебной дисциплине «Основы биохимии и токсикологии» разработана для специальности 1-57 01 02 «Экологический менеджмент и аудит в промышленности».

Целью изучения учебной дисциплины является приобретение знаний в области структуры биомолекул и их роли в качестве мишени при взаимодействии с ядами, механизмов поступления, распределения, метаболизма и выделения ядов из организма, процессов адаптации и привыкания к токсическим веществам с целью их возможной коррекции.

Основными задачами преподавания учебной дисциплины являются: дать представление о месте биохимии в выявлении механизмов действия токсических веществ на живые системы, об основных классах ядов, о критериях токсичности химических веществ, сформировать представления о процессах кумуляции и биотрансформации ядов в организме человека.

Учебная дисциплина базируется на знаниях, полученных при изучении таких дисциплин как: “Основы экологии”, “Химия общая и неорганическая”, “Химия органическая”, “Химия аналитическая и ФХМА”. Знания и умения, полученные студентами при изучении данной дисциплины, необходимы для освоения последующих специальных дисциплин и дисциплин специализаций, связанных с физико-химическими процессами в окружающей среде, мониторингом и оценкой воздействия токсических веществ на организм человека и окружающую среду, таких как: “Физико-химические процессы в окружающей среде”, “Мониторинг и методы контроля окружающей среды” и др.

В результате изучения учебной дисциплины «Основы биохимии и токсикологии» студент должен:

знать:

- характеристику основных классов биомолекул;
- основные свойства белков, углеводов, липидов, нуклеиновых кислот и строение биомембран;
- основные пути транспорта химических веществ в клетку;
- характеристику ядов;
- механизмы действия ядов;

- соотношение между дозой яда, временем его действия и развитием токсического эффекта;

уметь:

- использовать токсикометрические параметры действия токсических веществ;

- выявлять основные пути поступления и выведения токсических веществ в организм человека;

- определять этапы биотрансформации ядов в организме;

- раскрывать механизмы процессов накопления ядов в организме;

- рассчитать токсический эффект комплексного действия ядов;

владеть:

- проведением качественного и количественного анализа представителей основных классов биомолекул;

- идентификацией ксенобиотиков;

- применением показателей токсичности ксенобиотиков.

Освоение данной учебной дисциплины должно обеспечить формирование следующих компетенций:

АК-1. Уметь применять базовые научно-теоретические знания для решения теоретических и практических задач.

АК-2. Владеть системным и сравнительным анализом.

АК-3. Владеть исследовательскими навыками.

АК-4. Уметь работать самостоятельно.

АК-5. Быть способным порождать новые идеи (обладать креативностью).

АК-6. Владеть междисциплинарным подходом при решении проблем.

АК-7. Иметь навыки, связанные с использованием технических устройств, управлением информацией и работой с компьютером.

АК-8. Обладать навыками устной и письменной коммуникации.

АК-9. Уметь учиться, повышать свою квалификацию в течение всей жизни.

СЛК-2. Быть способным к социальному взаимодействию.

СЛК-3. Обладать способностью к межличностным коммуникациям.

СЛК-4. Владеть навыками здоровьесбережения.

СЛК-6. Уметь работать в команде.

ПК-4. Осуществлять контроль за соблюдением эффективного использования природных ресурсов, лимитов допустимых выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух, сбросов сточных вод и лимитов размещения отходов производства

ПК-5. Разрабатывать и внедрять мероприятия по обращению с отходами производства, минимизации выбросов и сбросов загрязняющих веществ, осуществлять контроль за обращением с опасными веществами и отходами производства.

ПК-29. Производить оценку результатов экологической деятельности.

ПК-31. Проводить экологическую экспертизу проектов и технической документации предприятий по соблюдению требований нормативных правовых и технических нормативных правовых актов в области охраны окружающей среды.

Согласно учебным планам на изучение учебной дисциплины отведено:

- для очной формы получения высшего образования всего 180 ч., из них аудиторных - 86 часов;

- для заочной формы получения высшего образования всего 180 ч., из них аудиторных - 28 часов.

## **СОДЕРЖАНИЕ УЧЕБНОГО МАТЕРИАЛА**

### **Раздел I. ОСНОВЫ БИОХИМИИ**

#### **Тема 1.1. Введение в биохимию. Свойства, особенности и химический состав биомолекул**

Предмет и задачи дисциплины. Структура и перспективы развития. Характеристика основных классов биомолекул. Признаки живой материи. Классификация элементов по биологической роли и по содержанию в организме. Функциональные группы биомолекул

#### **Тема 1.2. Характеристика, структура и свойства углеводов.**

Определение и функции углеводов. Классификация углеводов. Строение углеводов. Моносахариды, дисахариды, олигосахариды, полисахариды. Качественное определение углеводов

#### **Тема 1.3. Характеристика, структура и свойства липидов**

Характеристика и классификация липидов. Жирные кислоты. Простые омыляемые липиды: триглицериды, воски. Сложные омыляемые липиды: фосфолипиды и гликолипиды Неомыляемые липиды  
Функции липидов. Качественные реакции липидов

#### **Тема 1.4. Характеристика, структура, основные классы и свойства белков**

Элементарный состав белков. Аминокислотный состав белков. Структурные и химические свойства аминокислот. Строение, свойства пептидов и их роль в процессах жизнедеятельности. Структура белковых молекул и их биологические функции. Качественные реакции белков и АК

#### **Тема 1.5. Характеристика, структура и свойства нуклеиновых кислот**

Химический состав нуклеиновых кислот. Строение нуклеозидов, мононуклеотидов, полинуклеотидов. Структура и функции ДНК и РНК

Качественные реакции нуклеиновых кислот

#### **Тема 1.6. Структура и функции биомембран**

Жидкостно-мозаичная модель мембраны клеток. Строение мембраны  
Функции мембран. Пути проникновения веществ в клетку. Роль мембран в межклеточных взаимодействиях.

#### **Тема 1.7. Витамины**

Функции и классификация витаминов. Провитамины, витаминер, витаминоподобные вещества. Патологии, связанные с недостатком или избытком витаминов. Водорастворимые витамины. Жирорастворимые витамины.

#### **Тема 1.8. Ферменты**

Определение и классификация ферментов. Свойства и строение ферментов. Воздействие токсических веществ на ферментные системы и нарушение их активности. Усиление и угнетение каталитической активности ферментов. Пути воздействия ядов на ферментные системы

## **Раздел II. ОСНОВЫ ТОКСИКОЛОГИИ**

### **Тема 2.1. Предмет и задачи токсикологии. Токсические вещества в окружающей среде**

Предмет и задачи токсикологии. Классификация токсикологии . Токсиканты, ксенобиотики, классификация. Классификация ядов: гигиеническая, токсикологическая, по избирательной токсичности, в зависимости от цели применения. Источники химического загрязнения атмосферы. Источники токсикантов в водных объектах. Токсические вещества в продуктах питания. Характеристика основных загрязнителей окружающей среды.

### **Тема 2.2. Основные параметры токсикометрии**

Основные показатели токсичности ядов:  $DL_{50}$ ,  $LD_{50}$ ,  $CL_{50}$ ,  $CL_{10}$ . ПДК. ОБУВ. Классификация отравлений: острые, профессиональные, хронические. Пороговая доза вредного вещества. Расчетные методы определения токсикометрических показателей. Токсико-гигиенический паспорт нового соединения

### **Тема 2.3 Кумуляция и привыкание**

Материальная и функциональная кумуляция ядов. Количественная оценка кумулятивных свойств токсических веществ. Адаптация и привыкание к ядам. Фазы хронической интоксикации. Толерантность к действию токсических веществ. Комбинированное и комплексное действие вредных веществ.

**Тема 2.4. Рецепторы как место реализации токсического действия ядов. Основные стадии взаимодействия яда с биообъектами**

О теории рецептора как месте реализации токсического действия ядов. Поступление яда в организм. Распределение яда между органами и тканями. Превращение токсических веществ в организма (биотрансформация). Типы биотрансформации, фазы биотрансформации. Выведение токсических веществ из организма.

**Тема 2.5. Соотношение между концентрацией яда, временем его действия и возникновением эффекта. Влияние факторов внешней среды на действие ядов**

Зависимость концентрации яда от времени его действия и возникновением токсического эффекта. Формулы Габера, Майера. Хроноконцентрационные и концентрационные яды. Влияние температуры, влажности воздуха, количества кислорода, УФ облучения и ионизирующей радиации на развитие токсического эффекта ядов. Зависимость развития токсического эффекта от биологиче-

ских особенностей организма. Влияние физико-химических свойств и строения токсиканта развитие токсического эффекта

### **Тема 2.6. Биохимические основы действия токсических веществ. Тиоловые яды и механизм их действия. Стойкие органические загрязнители (СОЗ)**

Воздействие токсических веществ на ферментные системы и нарушение их активности. Пути воздействия ядов на ферментные системы. Характеристика тиоловых ядов. Связывание тиоловых ядов с аминокислотами, пептидами. Механизм блокирования ядами сульфгидрильных групп биомолекул. Химизм действия тиоловых ядов. Токсикологическая характеристика стойких органических загрязнителей. Пестициды, классификация, токсическое действие.

Источники химического загрязнения атмосферы. Источники токсикантов в водных объектах. Токсические вещества в продуктах питания. Характеристика основных загрязнителей окружающей среды.

## **ИНФОРМАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ**

### **Список литературы**

#### **Основная литература**

1. Ленинджер А. Основы биохимии./ Ленинджер А. - В 3-х томах. -М.: БИНОМ, 2014
2. Комов В.П., Биохимия. Учебник для Вузов. / Комов В.П., Шведова В.Н. – М.: Дрофа, 2004, 2006, 2014-638 с.
3. Юрин В.М. Основы ксенобиологии / Юрин В.М. - Минск: Новое Знание. 2002-266 с.
4. Строев Е.А. Биохимия. – М: Высшая школа / Строев Е.А.-1986-479 с..
5. Толоконцев Н.А. Основы общей промышленности токсикологии / Толоконцев Н.А.. – Л: Медицина 1976-342 с.
6. Гриц М.А. Основы токсикологии / Гриц М.А., Гриц Н.В.. – Минск: БГТУ, 2002-189 с.
7. Оксенгендлер Г.И. Яды и противоядия Оксенгендлер Г.И. / – Л: Наука, 1982 – 143 с.



8. Лойт А.О. Общая токсикология / Лойт А.О.. – С-П: 2005-224 с.
9. Биохимия: Учеб. для вузов, Под ред. Е.С. Северина. – М: ГЭОТАР-МЕД 2003. 779 с.
10. Дорожко С.В., Основы биохимии и токсикологии / Дорожко С.В., Левданская В.А., Кузьмина О.Н.-Минск:БНТУ,2007 – 146 с.
11. Куценко С.А. Основы токсикологии / Куценко С.А.-. М:Фолиант,2004 -570 с.

### **Дополнительная литература**

12. Мецлер Д. Биохимия. Химические реакции в живой клетке. – М: Мир, 1980-407 с..
13. Трахтенберг И.М., Сова Р.Е., Шефтель В.О., Оникиенко Ф.А. Проблемы нормы в токсикологии. – М: Медицина, 1991-315 с.
14. Бэкунд П., Промышленные загрязнители и токсиканты. / Бэкунд П., Холмбом Б., Леппяоски Э. Урок 5. Балтийское море и окружающая среда. – С-П: Гидрометеиздат, 1996- 52 с.
15. Кильстрем Я.Э. Токсикология – экологическое воздействие загрязняющих веществ на жизнь. Урок 6. Балтийское море и окружающая среда. – С-П: Гидрометеиздат, 1997- 43 с.
16. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления. – М: Медицина, 1989-277 с.

### **Средства диагностики результатов учебной деятельности**

Оценка уровня знаний студента производится по десятибалльной шкале в соответствии с критериями, утвержденными Министерством образования Республики Беларусь.

Для оценки достижений студента рекомендуется использовать следующий диагностический инструментарий:

- устный и письменный опрос во время практических занятий;
- проведение текущих контрольных работ (заданий) по отдельным темам;
- защита выполненных на практических занятиях индивидуальных заданий;
- защита выполненных в рамках самостоятельной работы индивидуальных заданий;

- собеседование при проведении индивидуальных и групповых консультаций;
- тестирование по лекционному материалу
- выступление студента на конференции по подготовленному реферату;
- сдача экзамена.

### **Перечень тем практических занятий**

1. Углеводы. Качественное определение углеводов.
2. Липиды. Структура и строение.
3. Структура белковых молекул и их биологические функции
4. Нуклеиновые кислоты. Биохимическая функция. Качественный анализ.
5. Витамины
6. Воздействие ксенобиотиков на проницаемость клеточных мембран
7. Расчет коэффициента и индекса кумуляции для органических растворителей
8. Расчетные методы определения временно допустимых концентраций (ВДК) химических соединений
9. Механизм метаболизма, биотрансформации и токсического действия диоксинов.
10. Контаминанты в продуктах питания.
11. Прогнозирование обв новых химических веществ в воздухе рабочей зоны по токсикометрическим показателям
12. Расчетные методы прогнозирования токсичности нелетучих и малолетучих веществ
13. Первичная оценка токсико-гигиенических и экологических свойств фосфоросодержащих пестицидов
14. Определение токсикометрических показателей органических растворителей эмпирическим методом
15. Тиоловые яды
16. Первичный токсико-гигиенический паспорт нового соединения

## **Тематика рефератов**

1. Антиоксидантная система клеток
2. Витамины История открытия витаминов. Роль и значение витаминов в питании человека.
3. Взаимодействие витаминов с различными продуктами питания
4. Целесообразные пути и меры снижения вредного влияния токсикантов.
5. Роль фитонцидных растений в снижении биологического загрязнения атмосферы.
6. Использование биотестов для определения токсикантов в системе почва-растение (на примере пестицидов)
7. Методы определения токсикантов в объектах окружающей среды
8. Биотестирование. Использование биотестирования в санитарно-гигиеническом нормировании и контроле природных объектов
9. Проблемы и перспективы токсикологии
10. Экологическая опасность разрушения ксенобиотиков в окружающей среде.
11. Диоксины. Их влияние на окружающую среду и человека.
12. Проблемы отдаленных последствий влияния ксенобиотиков.
13. Бенз(а)пирены. Их влияние на окружающую среду и человека.
14. Разработка основ экологического мониторинга на основе биологической активности ксенобиотиков.

## **Перечень контрольных вопросов и заданий для самостоятельной работы студентов**

1. Биохимия как наука. Структура биохимии.
2. Свойства, особенности и химический состав биомолекул
3. Классификация аминокислот по химической структуре, физико-химическим свойствам и биологической ценности.
4. Структурные формулы аминокислот
5. Белки, состав и строение. Физико-химические свойства белков

6. Классификация белков.
7. Изoeлектрическая точка белков
8. Функции белков.
9. Качественная реакции аминокислот и белков.
10. Механизм биуретовой, нингидриновой, ксантопротеиновой и других универсальных и специфичных реакций на белки и аминокислоты
11. Определение и функции углеводов. Классификация углеводов.
12. Моносахариды, дисахариды, полисахариды
13. Качественное определение углеводов
14. Определение и классификация липидов
15. Жиры и масла
16. Количественные характеристики липидов
17. Химические свойства липидов
18. Функции липидов
19. Качественные реакции липидов
20. Состав и строение нуклеиновых кислот
21. Структура ДНК и РНК
22. Функции нуклеиновых кислот
23. Качественные реакции на структурные компоненты нуклеиновых кислот
24. История токсикологии, направления токсикологических исследований,
25. объекты, изучаемые в токсикологии.
26. Основные естественные источники токсических соединений.
27. Искусственные (антропогенные) источники токсических соединений.
28. Классификация химических веществ по токсичности.
29. Преобразование химических соединений во внешней среде под действием физико-химических факторов.
30. Что может происходить при совместном действии 2 и более токсикантов?
31. Что такое рецептор, каков механизм действия вещества на рецептор?
32. Что такое гомеостаз?

33. Стадии взаимодействия токсиканта с биологическим объектом?

34. Пути попадания токсикантов в клетку. Воздействие токсиканта на клеточном уровне.

35. Пути попадания токсикантов в организм. Воздействие токсиканта на организм.

36. Преобразование токсикантов в биологических объектах.

37. Чувствительность, толерантность, адаптация.

38. Что такое острая токсичность?

39. Как оценивается хроническое воздействие токсиканта?

40. Что такое токсичность? Формула определения токсичности?

41. Доза. Концентрация. Критерии токсического действия

42. Что такое LC50, LC100 что они характеризуют, их биологический смысл?

43. Что такое недействующая концентрация (доза) вещества?

44. Определение пороговой концентрации вещества.

45. Что такое КВИО?

46. Что такое зона хронического действия, как ее оценить?

47. Что такое зона биологического действия, как ее оценить?

48. Что такое ПДК (определение, виды ПДК.).

49. Разработка ПДК для водной среды, воздуха, почвы, продуктов питания.

50. Что такое ВДК и ОБУВ?

51. Что такое коэффициент запаса? Применение, диапазон величин Кз?

52. Что такое лимитирующий показатель вредного воздействия? Виды ЛПВ.

53. Какие бывают экспресс-методы определения токсичности?

54. Экоотоксиканты. Радиация. Источники, механизм действия.

55. Экоотоксиканты. Тяжелые металлы. Источники, механизм действия.

56. Экоотоксиканты. Органические токсиканты. Источники, механизм действия.

57. Канцерогенность. Оценка канцерогенности. Механизм возникновения нарушения.

58. Связь между канцерогенностью и мутагенностью вещества.

59. Мутагенность. Оценка мутагенности.

## **Методические рекомендации по организации и выполнению самостоятельной работы студентов**

При изучении дисциплины рекомендуется использовать следующие формы самостоятельной работы:

- решение индивидуальных задач в аудитории во время проведения практических занятий под контролем преподавателя в соответствии с расписанием;
- подготовка рефератов по индивидуальным темам, в том числе с использованием патентных материалов;
- подготовка курсовой работы по индивидуальным заданиям, в том числе разноуровневым заданиям.

## ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Биохимия: Учеб. для вузов, Под ред. Е.С. Северина. – 5-е изд., испр. и доп. - М : ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 768с.
2. Гриц М.А. Основы токсикологии / Гриц М.А., Гриц Н.В.. – Минск: БГТУ, 2002-189 с.
3. Дорожко С.В., Основы биохимии и токсикологии / Дорожко С.В., Левданская В.А., Кузьмина О.Н.-Минск:БНТУ,2007 – 146 с.
4. Жуйкова Т. В. Экологическая токсикология. Учебник для Вузов. / Т. В. Жуйкова, В. С. Безель. — Москва: Юрайт, 2019. — 361 с.
5. Комов В.П., Биохимия. Учебник для Вузов. / Комов В.П., Шведова В.Н. – М.: Дрофа, 2004, 2006, 2014-638 с.
6. Куценко С.А. Основы токсикологии / Куценко С.А.-. М:Фолиант,2004 -570 с.
7. Ленинджер А. Основы биохимии./ Ленинджер А. - В 3-х томах. -М.: БИНОМ, 2014
- 8.Леонтьев В.Н., Основы токсикологии/ Леонтьев В. Н., Игнатовец О. С., Флюрик Е. А.. – Минск : БГТУ, 2014. – 148 с.
9. Лойт А.О. Общая токсикология / Лойт А.О.. – С-П: 2005- 224
- 10.Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления. – М: Медицина, 1989-277 с.
11. Оксенгендлер Г.И. Яды и противоядия Оксенгендлер Г.И. / . – Л: Наука, 1982 – 143 с.
12. Проскурина, И. К. Биохимия: учеб.для студ. вузов / И. К. Проскурина. - 2-е изд., стер. - М. : ИЦ "Академия", 2014. -336 с
13. Строев Е.А. Биохимия. – М: Высшая школа / Строев Е.А.- 1986-479 с..
14. Толоконцев Н.А. Основы общей промышленности токсикологии / Толоконцев Н.А.. – Л: Медицина 1976-342 с.
- 15.Хабриев Р.У. Токсикологическая химия. Хабриев Р. У., Калетина Н. И./ ГЭОТАР-Медиа, 2010 г. 752с
16. Юрин В.М. Основы ксенобиологии / Юрин В.М. - Минск: Новое Знание. 2002-266 с.