

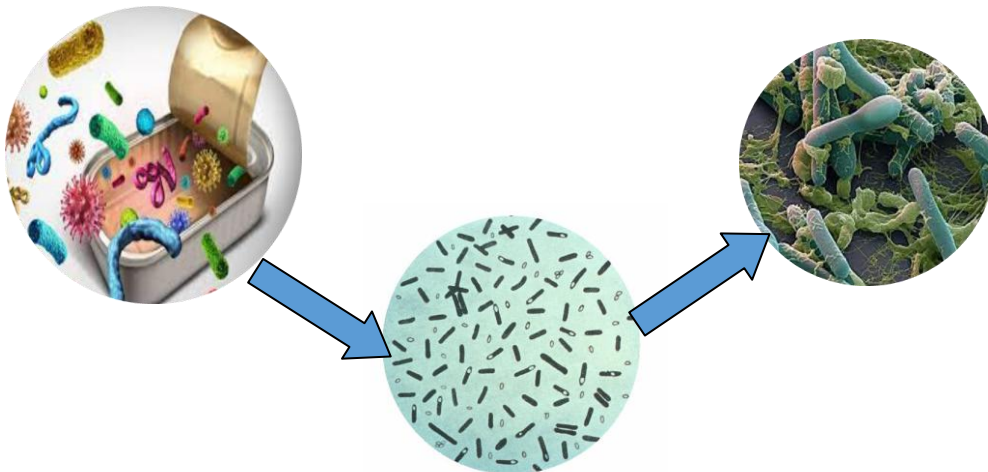
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ЦИВІЛЬНОГО ЗАХИСТУ УКРАЇНИ

Факультет техногенно-екологічної безпеки

Кафедра охорони праці та техногенно-екологічної безпеки

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ТА ТОКСИКОЛОГІЯ

Курс лекцій



Харків 2023

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ЦИВІЛЬНОГО ЗАХИСТУ УКРАЇНИ

Факультет техногенно-екологічної безпеки

Кафедра охорони праці та техногенно-екологічної безпеки

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ТА ТОКСИКОЛОГІЯ

Курс лекцій

Харків 2023

Друкується за рішенням кафедри охорони праці та техногенно-екологічної безпеки НУЦЗ України
(протокол від 16.10.23 № 5)

Укладач: О. В. Бригада

Рецензенти: кандидат технічних наук **О. А. Палагута**, старший науковий співробітник лабораторії 2.1 науково-дослідної установи «Український науково-дослідний інститут екологічних проблем»;
кандидат біологічних наук, доцент **О. В. Ільїнський**, викладач кафедри охорони праці та техногенно-екологічної безпеки НУЦЗ України.

Епідеміологія та токсикологія: курс лекцій / Укладач:
О. В. Бригада. – НУЦЗ України, 2023. – 178 с.

В курсі лекцій розглянуто основні поняття, цілі та завдання епідеміології та токсикології: основи епідемічного процесу, основні захворювання та шляхи їх передачі, протиепідемічні та профілактичні заходи; елементи токсикометрії та критерії токсичності отрут; основні токсичні речовини природного та техногенного походження, їх джерела та негативні наслідки впливу.

Курс лекцій з навчальної дисципліни «Епідеміологія та токсикологія» призначений для підготовки здобувачів вищої освіти за другим (магістерським) рівнем вищої освіти відповідно до вільного вибору здобувачів вищої освіти Національного університету цивільного захисту України з метою формування індивідуальної освітньої траєкторії.

© Бригада О. В.
©НУЦЗУ, 2023

ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
Лекція 1. Вчення про епідемічний процес	6
1.1 Теорія епідемічного процесу	7
1.2 Біологічний чинник епідемічного процесу	12
1.3 Соціальний чинник епідемічного процесу.....	17
1.4 Природний чинник епідемічного процесу	17
1.5 Кількісні та якісні прояви епідемічного процесу	17
1.6 Теоретичне підґрунтя управління епідемічним процесом	19
1.7 Еволюція епідемічного процесу.....	20
1.8 Протиепідемічні та профілактичні заходи	24
Питання та завдання для самоконтролю	28
Лекція 2. Епідеміологічна характеристика групи кишкових інфекцій.....	29
2.1 Вірусні гепатити А і Е	29
2.2 Черевний тиф і паратифи	31
2.3 Шигельози	34
2.4 Сальмонельоз	37
Питання та завдання для самоконтролю	38
Лекція 3. Епідеміологічна характеристика інфекцій дихальних шляхів.....	40
3.1 Дифтерія.....	41
3.2 Менінгококова інфекція.....	43
3.3 Грип	45
3.4 Кір.....	49
3.5 Краснуха	51
3.6 Паротитна інфекція.....	52
3.7 Вітряна віспа.....	53
3.8 Коронавірусна хвороба	55
Питання та завдання для самоконтролю	66
Лекція 4. Епідеміологія особливо небезпечних інфекцій	67
4.1 Холера	68
4.2 Чума.....	71
4.3 Натуральна віспа і віспа мавп.....	74
4.4 Контагіозні вірусні геморагічні гарячки	75
Питання та завдання для самоконтролю	78
Лекція 5. Епідеміологія внутрішньолікарняних інфекцій	79
5.1 Особливості епідемічного процесу при внутрішньолікарняних інфекціях	79
5.2 Профілактика внутрішньолікарняних інфекцій. Стерилізація	87
Питання та завдання для самоконтролю	89
Лекція 6 Вступ. Предмет, задачі і мета токсикології. Спеціалізована термінологія	90
6.1 Історія розвитку токсикології.....	90
6.2 Структура токсикології	94

6.3 Основні завдання токсикології.....	96
6.4 Умови впливу токсикантів	97
Питання та завдання для самоконтролю	98
Лекція 7. Основні типи класифікацій токсичних речовин та інтоксикацій.....	99
7.1 Класифікація інтоксикацій	99
7.2 Періоди інтоксикації.	102
7.3 Механізми токсичності	102
7.4 Отрута як предмет токсикології. Основні визначення	103
7.5 Класифікації отрут за різними параметрами	105
Питання та завдання для самоконтролю:.....	111
Лекція 8. Основи екологічної токсикометрії.....	112
8.1 Нормативи для визначення токсичності речовин	112
8.2 Критерії токсикометрії.....	115
8.3 Умови проведення експерименту	118
8.4 Методи розрахунку середньо ефективної дози токсикантів.....	126
8.5 Фактори, що впливають на токсичність хімічних сполук.....	128
8.6 Фізичні і хімічні властивості токсичних речовин.....	129
Питання та завдання для самоконтролю	130
Лекція 9. Токсини природного походження	132
9.1 Токсичні речовини рослин	133
9.2 Токсичні речовини грибів.....	140
9.3 Токсичні речовини водоростей	142
9.4 Токсичні речовини тварин.....	144
Питання та завдання для самоконтролю	148
Лекція 10. Токсичні речовини техногенного походження	149
10.1 Сильнодіючі отруйні сполуки	150
10.2 Основні забруднювачі атмосферного повітря та їх токсична дія	152
10.3 Токсична дія пестицидів, отрутохімікатів та добрив	155
10.4 Токсична дія важких металів.....	158
10.5 Токсична дія ціанідів.....	162
10.6 Отруйні органічні речовини	162
10.7 Поліхлоровані біфеніли (ПХБ) та їх токсична дія	164
10.8 Діоксини як одні з найнебезпечніших техногенних сполук	165
10.9 Ліки, харчові добавки, косметика	169
Питання та завдання для самоконтролю	174
Література	175

ВСТУП

Навчальна дисципліна «Епідеміологія та токсикологія» є дисципліною, що використовує досягнення та методи фундаментальних і прикладних наук, зокрема: фізики, математики, хімії, біології, медицини, тісно пов'язана з практичною діяльністю людини та має прикладний професійно-орієнтований характер.

Метою дисципліни «Епідеміологія та токсикологія» є формування системи здатностей та вмінь з основ дослідження причин, умов та механізмів формування захворювання населення різної етіології (інфекційної, токсикологічної тощо) шляхом аналізу особливостей їх розподілення за територіями та в часі, використовуючи дані для розробки засобів профілактики хвороб, в тому числі під час професійної діяльності.

Навчальна дисципліна «Епідеміологія та токсикологія» висвітлює систему вмінь з основ дослідження причин, умов та механізмів формування захворювання населення спричинені інфекційними захворюваннями або токсичними речовинами. Дисципліна вчить аналізувати особливості розподілення епідемій та інтоксикацій за територіями, серед різних груп населення та в часі; основні шляхи потрапляння, транспортування, перетворення токсичних речовин та їх виведення з організму. Висвітлює питання у використанні даних для розробки засобів профілактики захворювання хвороб та методи захисту людей від токсичних речовин. Особливу актуальність дисципліна набула за останні роки у зв'язку з пандемією респіраторної хвороби COVID-19, отже фахівцям багатьох галузей вкрай необхідно знати обов'язкові заходи безпеки щодо запобігання поширення цієї та інших інфекцій у підприємствах, організаціях та установах.

Дисципліна покликана узагальнити уявлення про сучасні та прогноз майбутніх тенденцій та напрямки фундаментально-наукових досліджень епідеміології інфекцій та інтоксикацій для майбутньої професійної орієнтації.

З огляду на обмеженість обсягу курсу лекцій і змістовність навчальних питань, деякі з них викладені у стислому обсязі. Однак зацікавлений читач може отримати додаткову інформацію у відповідних джерелах літератури, список яких наведений наприкінці видання.

ЛЕКЦІЯ 1.

ВЧЕННЯ ПРО ЕПІДЕМІЧНИЙ ПРОЦЕС

План

- 1.1 Теорія епідемічного процесу.
- 1.2 Біологічний чинник епідемічного процесу.
- 1.3 Соціальний чинник епідемічного процесу.
- 1.4 Природний чинник епідемічного процесу.
- 1.5 Кількісні та якісні прояви епідемічного процесу.
- 1.6 Теоретичне підґрунтя управління епідемічним процесом.
- 1.7 Еволюція епідемічного процесу.
- 1.8 Протиепідемічні та профілактичні заходи.

Епідеміологія (від давньогрецького *epi* - над та *сіетоз* - народ) - наука про епідемічний процес, закономірності поширення інфекційних хвороб у популяції людей та заходи (профілактичні й протиепідемічні) боротьби з інфекціями.

Мета і завдання, методологія та зміст епідеміології як науки визначають її профілактичну і організаційну спрямованість, тобто таку, що використовує в якості специфічного методу прийоми організаційно-управлінського характеру). Епідеміологія в інфекційній патології (*інфектології*) має інтегруюче значення і пов'язана з рядом суміжних дисциплін як медико-біологічного, так і суспільного профілю (рис. 1.1).

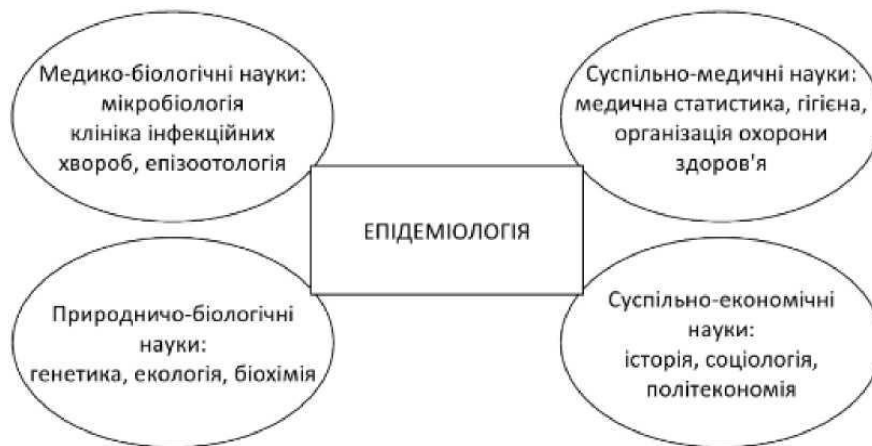


Рисунок 1.1 – Зв'язок епідеміології з суміжними дисциплінами

Мета епідеміології — зменшення поширеності інфекційних хвороб (зменшення рівня захворюваності) і врешті-решт ліквідація (принаймні деяких) інфекцій, тобто досягнення епідемічного благополуччя населення.

Завдання епідеміології: вивчення проявів та чинників епідемічного процесу інфекційних хвороб та розробка і впровадження заходів (профілактичних і протиепідемічних) боротьби з ними, що включає в себе:

- визначення медичної й соціально-економічної значущості хвороб та їх місця у структурі патології населення:
- вивчення закономірностей поширення захворювань у часі (за роками, місяцями тощо), територією та серед різних груп населення (вікових, професійних, побутових, етнічних тощо);
- виявлення причинно-наслідкових зв'язків захворюваності;
- розробка рекомендацій щодо оптимізації *профілактики* і *боротьби* з інфекційними хворобами.

Структура епідеміології як медичної науки містить дві основні частини: *загальну* та *спеціальну епідеміологію*. *Загальна епідеміологія* - сукупність знань про теоретичні, методичні, практичні і організаційні основи профілактики інфекційних захворювань. *Спеціальна епідеміологія* - сукупність знань про окремі нозологічні форми інфекційних захворювань, систематизованих у відповідності та на основі положень загальної епідеміології.

Специфічним предметом вивчення епідеміології є *епідемічний процес*, який визначає самостійність епідеміології як медичної науки та навчальної дисципліни.

1.1 Теорія епідемічного процесу

Вчення про епідемічний процес складається з трьох розділів.

Перший розділ — досліджує причини і умови виникнення та розвитку епідемічного процесу, його сутність: взаємодія популяції паразита і хазяїна в певних соціальних та природних умовах.

Другий розділ - вивчає механізм розвитку епідемічного процесу. В основі цього розділу - теорія механізму передачі Л.В. Громашевського, теорія природної осередковості Є.Н. Павловського, теорія саморегуляції паразитарних систем Б.Д. Белякова, соціально-екологічна концепція епідемічного процесу Б.Л. Черкаського.

Третій розділ вчення про епідемічний процес розглядає прояви епідемічного процесу: розподіл інфекційної захворюваності територією, групами населення та в часі, тобто вивчає структуру та динаміку захворюваності.

Біологічною основою епідемічного процесу є паразитизм як специфічна форма співжиття (симбіозу) організмів різних видів, з яких один (паразит) перебуває в більш або менш тривалому безпосередньому (тілесному) зв'язку з іншим (живителем, або хазяїном), використовуючи його як джерело живлення і життєве середовище. Розрізняють паразитизм факультативний (необов'язковий) і облігатий (обов'язковий). У той же час слід зазначити, що епідемічний процес є соціально-біологічним явищем.

Паразитарна система - це популяція паразита, яка взаємодіє з популяцією специфічного хазяїна і тією частиною середовища, яка являє собою необхідну умову їх існування. *Популяція* - це дійсна (реальна) форма існування біологічного виду. Вид складається з розподілених у просторі і часі популяцій. Епідемічний процес є паразитарною системою, яка функціонує на попу-

ляційному рівні і проявляється у вигляді інфекції (інфекційних процесів, станів) у конкретних членів популяції.

Інфекційний процес - взаємодія мікро- (мікроб-паразит) та макроорганізму (хазяїн), яка здійснюється на організменному та нижчих рівнях організації біологічної форми матерії (органний, тканинний, клітинний, субклітинний, молекулярний).

Епідемічний процес - безперервний процес взаємодії мікро- та макроорганізму на популяційному рівні, який проявляється специфічними інфекційними станами серед людей (хворий і «здоровий» носій збудника інфекції) і забезпечує збереження збудника в природі як біологічного виду (В.Д. Беляков). За іншим визначенням (Л.В. Громашевський), епідемічний процес це безперервний ланцюг послідовних інфекційних станів - хворий, носій.

Основні положення теорії механізму передачі збудників інфекційних хвороб (закони епідеміології) як теоретичного підґрунтя сучасної епідеміології інфекційних хвороб були розроблені Л.В. Громашевським у 40-х рр. ХХ ст. на основі узагальнення численного матеріалу в галузі інфекційної патології. Він сформулював шість законів епідеміології, які наведені нижче:

- джерелом збудника інфекції є заражений (хворий, а іноді – здоровий) організм людини або (під час зоонозів) тварини;

- локалізація збудника інфекції в організмі та механізм передачі – взаємообумовлені явища. Закономірно змінюючи одне одного, вони утворюють безперервний ланцюг, який забезпечує існування виду збудника в природі, а разом з тим - безперервність епідемічного процесу за будь-яких інфекційних хвороб;

- специфічна локалізація збудників інфекційних хвороб в організмі, відповідний їй механізм передачі та зумовлена ними сума основних біологічних властивостей збудника являють собою комплексну об'єктивну ознаку, котра може бути покладена в основу раціональної класифікації інфекційних хвороб людини (кишкові, дихальні, кров'яні та інфекції зовнішніх покривів);

- епідемічний процес виникає і підтримується тільки за умов спільних дій трьох первинних рушійних сил: джерела збудника інфекції, здійснення механізму його передачі та сприйнятливості населення;

- природні та соціальні явища зумовлюють кількісні та якісні зміни епідемічного процесу шляхом впливу на його первинні рушійні сили, а тому вони є вторинними, або опосередкованими силами епідемічного процесу;

- епідеміологія будь-якої інфекційної хвороби може змінюватись, якщо у соціальному житті суспільства виникають зміни, що спроможні стимулювати або пригнічувати первинні рушійні сили епідемічного процесу.

Класифікація інфекційних хвороб. Існую декілька підходів щодо класифікації інфекційних хвороб людини. Як впливає з третього закону Л.В. Громашевського, саме класифікація інфекційних хвороб, запропонована цим автором, є власне епідеміологічною класифікацією (за ознакою основної

або епідеміологічної локалізації збудника інфекційної хвороби в організмі специфічного хазяїна - табл. 1.1).

Таблиця 1.1 – Класифікація за ознакою основної (епідеміологічної) локалізації збудника інфекційної хвороби в організмі специфічного хазяїна

Група інфекцій	Основні (епідеміологічна) локалізація	Механізм передачі
Кишкові	Травний канал	Фекально-оральний
Дихальних шляхів	Дихальні шляхи	Крапельний
Кров'яні	Кров	Трансмівний
Зовнішніх покривів	Зовнішні покриви (шкіра, слизові)	Контактний

Крім зазначеної вище класифікації інфекційних хвороб, в епідеміології використовуються й інші класифікації. Однією з перших таких класифікацій була класифікація, складена за ознакою філогенетичної спорідненості збудників інфекційних хвороб (табл. 1.2).

Таблиця 1.2 - Класифікація груп збудників і груп хвороб, які вони викликають, за ознакою філогенетичної спорідненості

Таксони збудників		Групи хвороб
Царства	Групи	
Віруси	Віруси	
Пріони	Пріони	
Прокаріоти	Мікоплазми Хламіді Рикетсії Бактерії Спірохети Ерліхії	Мікоплазмози Хламідіози Рикетсіози Бактеріози Спірохетози Ерліхіози
Еукаріоти	Гриби Найпростіші Гельмінти Членистоногі	Мікози Протоноози Гельмінтози Інфестації

З позицій загальнобіологічного підходу всі інфекційні хвороби слід було б називати паразитарними, але історично склалося так, що паразитарними називають лише ті інфекційні хвороби, збудниками яких є еукаріотичні організми. Тобто інфекційні хвороби поняття більш загальне і включає в себе поняття паразитарних хвороб.

За екологічним принципом інфекційні захворювання людей поділяють на *антропонози*, *зоонози* і *сапронози* (табл. 1.3).

Антропонози. Обов'язковим резервуаром збудника, без якого останній не може існувати як біологічний вид, є популяція людей, а головним середовищем (специфічним хазяїном) є людина. Власне, лише при антропонозах епідемічний процес має місце в повному розумінні цього терміна, оскільки

лише стосовно антропонозів епідемічний процес має таку важливу (сутнісну) ознаку, як безперервність. При деяких антропонозах збудник здатний переходити на деякий час від паразитичного існування до сапрофітного (збудник холери у водоймах на окремих територіях).

Таблиця 1.3 - Класифікація інфекційних хвороб за ознакою основного резервуару (основного життєвого середовища)

Резервуар збудника	Основне життєве середовище	Групи хвороб людини
Популяція людей	Людина	Антропонози
Поза популяцією людей	Тварини	Зоонози
	Абіотичне середовище	Сапронози

Зоонози. Обов'язковим резервуаром збудника, без якого останній не може існувати як біологічний вид, є популяції тварин, а головним середовищем (специфічним хазяїном) є певні види тварин. Застосування терміна «епідемічний процес» щодо зоонозної інфекції слід розуміти лише як наявність факту можливості її розповсюдження серед людей. Підтримання в природі збудника зоонозу як біологічного виду відбувається за рахунок епізоотичного процесу. Як правило, хвора на зооноз людина є епідемічно небезпечною для інших людей. Стійка циркуляція зоонозної інфекції серед людей відсутня, хоча в окремих випадках вона може мати важливе значення (легенева форма чуми і зоонозні сальмонельози поширюються від людини до людини), але вона не має самостійного значення і є вторинною по відношенню до епізоотичного процесу.

Сапронози. Головним резервуаром сапронозної інфекції є довкілля. Збудники сапронозів - вільноживучі у навколишньому середовищі види (сапрофіти), і захворювання людини не є обов'язковою умовою їх існування. Вони вважаються випадково патогенними для людини (збудники агранулоцитарної ангіни, легіонельозу, холероподібного гастроентериту тощо).

Альтернативні концепції епідемічного процесу. В.Д. Беляковим і співробітниками в 70-80-ті рр. ХХ ст. при вивченні механізмів внутрішньої регуляції епідемічного процесу антропонозів була запропонована теорія саморегуляції, що включає наступні положення:

- генотипова і фенотипова гетерогенність (неоднорідність) популяцій паразита (збудника) і хазяїна (сприйнятливого організму) за ознаками відношення один до одного;
- взаємообумовлена мінливість біологічних властивостей популяцій паразита і хазяїна;
- фазова самоперебудова популяцій паразита, яка визначає нерівномірність розвитку епідемічного процесу на окремих територіях, серед окремих груп населення та в часі;
- регулююча роль соціальних та природних умов у фазових перетвореннях епідемічного процесу.

Виходячи з основних положень своєї теорії, В.Д. Беляков запропонував схему життєвого циклу (фазових змін) популяції збудника (на прикладі інфекційно-імунологічних взаємовідносин з популяцією хазяїна), що надана в табл. 1.4.

Таблиця 1.4 - Схема життєвого циклу (фазових змін) популяції

Фаза популяції збудника	Середовище перебування збудника	Вірулентність збудника	Прояви епідемічного процесу
Резервація	Імунні організми хазяїна	Низька	Кінець епідемічного (сезонного) спаду захворюваності та основна частина міжепідемічного (міжсезонного) періоду
Епідемічне перетворення	Пасаж (початок) через сприйнятливих осіб. Імунологічний слід	Зростає	Передепідемічний (нередсезонний) період
Епідемічне розповсюдження	Сприйнятливі організми. Наростання колективного імунітету	Висока	Епідемічний (сезонний) підйом захворюваності
Резервацій не перетворення	Пасаж через імунні організми	Знижується	Вершина епідемічного сезонного підйому і період спаду захворюваності

Основні положення теорії саморегуляції паразитарних систем є універсальними незалежно від виду хазяїна та природи збудника-паразита К кінці 30-х рр. ХХ ст. Є.Н. Павловським була розроблена теорія природної осередковості трансмісивних хвороб людини, а пізніше було показано, що природна осередковість є властивою і для нетрансмісивних хвороб. Розвиток епідемій ряду хвороб пояснюється потраплянням в організм людини збудників, які існують у дикій природі на окремих територіях завдяки циркуляції серед диких тварин невизначено тривалий час. Власне, природний осередок інфекційної хвороби - це частина території з певним географічним ландшафтом, на якій підтримується безперервна циркуляція збудника інфекційної хвороби в послідовності: інфікована тварина - кровосисний переносник - здорова тварина. У даний час поняття природної осередковості інфекційних хвороб поширено й на зоонозні інфекції, які за допомогою трансмісивного механізму передачі (через укуси кровосисних членистоногих) не розповсюджуються (сказ, лептоспіроз тощо). Крім того, введено також поняття антропоургічного осередку, що формується на певній території, природні умови якої змінені завдяки діяльності самої людини (сибірка, лептоспіроз).

Поліпатогенність збудників природноосередкових інфекцій пояснює захворювання людей, які потрапляють у середовище природної циркуляції збудника. Ареал природних осередків визначається ареалом тварин - природних хазяїнів збудника-паразита, а при трансмісивних захворюваннях - і ареалом переносника-членистоногого. Активність природних осередків визначається природною активністю теплокровних тварин (джерел інфекції) і пере-

носників-членистоногих, а захворюваність людей на природноосередкові хвороби зумовлюється соціальними чинниками. У більшості випадків життєвий цикл збудника в природному осередку відбувається в позалюдських резервуарах (дикі тварини, навколишнє середовище). При зараженні в природному осередку людина є, як правило, глухим еволюційним кутом і збудник від людини не переходить на інших людей або тварин (винятком є чума, жовта гарячка та деякі екзотичні інфекційні захворювання).

Складність епідеміологічних взаємозв'язків, їх мінливість та непередбачуваність наслідків впливу з боку людини зумовлюють необхідність упорядкування та логічної організації його вивчення за допомогою системної методології. У зв'язку з цим в 1984 р. Черкаський Б.Л. запропонував соціально-екологічну теорію (концепцію) епідемічного процесу. Згідно з цією концепцією епідемічний процес - це епідеміологічна соціально-екологічна система (соцекосистема), тобто складна, відкрита, організована, багаторівнева (ієрархічна) цілісна система, яка забезпечує існування, відтворення та поширення паразитичних видів мікроорганізмів серед населення. Тобто системоутворюючим чинником епідемічного процесу є екологія паразита в людській популяції. У структурі епідемічного процесу Б. Л. Черкаський розрізняє два рівні - соцекосистемний (вищий) та екосистемний (нижчий). Екосистемний рівень входить до складу соцекосистемного як його підсистема. Загалом же структура системи епідемічного процесу послідовно включає (від вищого до нижчого) наступні рівні: соцекосистемний, екосистемний, рівень паразитарної системи, популяційний, організменний, тканинно-органний, клітинний та молекулярно-генетичний (субклітинний).

1.2 Біологічний чинник епідемічного процесу

Епідемічний процес, як уже зазначалося, виникає і підтримується тільки за наявності таких трьох первинних рушійних сил (чинників, ланок):

- 1) джерела збудника інфекції ;
- 2) механізму передачі збудника
- 3) сприйнятливого населення, які утворюють епідеміологічну тріаду.

Структурно-функціональну схему (тріаду) елементарної структурно-функціональної одиниці епідемічного процесу зображено на рис. 1.2.

У разі виключення хоча б однієї з цих ланок епідемічний процес припиняється. Усі три ланки епідемічного процесу одночасно є біологічним чинником (фактором) епідемічного процесу та точками прикладання профілактичних і протиепідемічних заходів. Впливаючи на ту чи іншу ланку епідемічного процесу, можна перервати (зупинити) останній.

Джерело інфекції (джерело збудників інфекції - перша ланка епідемічного процесу) - це заражений (хворий, а іноді - здоровий) організм людини або (при зоонозах) тварини.

Резервуар збудника інфекції - сукупність умов, які складають природне середовище перебування збудника і забезпечують самопідтримку його попу-

ляції. Резервуаром збудників антропонозів є популяція людей, зоонозів - популяція тварин, сапронозів - навколишнє середовище (грунт, водойми, рослини).



Рисунок 1.2 – Структурно-функціональна схема (тріада) елементарної структурно-функціональної одиниці епідемічного процесу

Найбільше епідеміологічне значення як джерело інфекції має людина (хворий або носій). Хворого на типову форму хвороби можна виявити за клінічними ознаками. Хворий як джерело збудників інфекції є при всіх антропонозах. Хвора людина здатна виділяти збудника у довкілля у великій кількості. Цьому сприяють клінічні прояви хвороби (дисфункція кишечника, експіраторні акти тощо). Епідемічна небезпека хворого в різні періоди хвороби неоднакова. Виділяють наступні періоди інфекційної хвороби:

- інкубаційний період - у більшості випадків не становить епідемічної небезпеки (винятки: ГА, висипний тиф, СНІД та деякі інші інфекції);
- продромальний період - при багатьох інфекційних захворюваннях хворий уже становить серйозну епідемічну небезпеку (є заразним), але через відсутність специфічних симптомів хвороби діагноз не ставиться і хворий не ізолюється, тобто досить активно заражає інших людей;
- період клінічних проявів - найнебезпечніший в епідемічному відношенні (виділяється найбільша кількість збудника), але епідемічне значення його може значно зменшуватися у зв'язку з виявленням та ізоляцією хворого;
- період одужання (реконвалесценції) — при деяких захворюваннях звільнення від збудника настає раніше від одужання (кір, кашлюк, вітряна віспа) або одночасно з одужанням, але при деяких хворобах (черевний тиф, дифтерія, сальмонельоз та ін.) формується так зване реконвалесцентне носійство, тобто і в цей період хворий може становити небезпеку для оточуючих.

Носій — клінічно здорова людина, в організмі якої знаходиться збудник інфекційної хвороби, що періодично і, як правило, у відносно невеликій кількості виділяється у навколишнє середовище.

Епідеміологічне значення носійства полягає в тому, що воно притаманне багатьом інфекційним хворобам, а його значення при різних хворобах для підтримання безперервності епідемічного процесу неоднакове. При таких хворобах, як дифтерія, поліомієліт, менінгококова інфекція, скарлатина, епідемічний процес (циркуляція збудника) в основному підтримується саме за

рахунок носіїв. Епідемічна небезпека носія визначається умовами його життя та характером роботи, а також тим, що носії можуть вести активний спосіб життя і виявлення їх можливе лише лабораторними методами. Переважна більшість носіїв не виявляється і не реєструється.

За тривалістю виділення збудника носійство класифікують на такі його види:

- а) транзиторне (одноразове виявлення збудника);
- б) короткочасне (виділення збудника протягом 2 тижнів);
- в) середньої тривалості (до 1 місяця);
- г) тривале і рецидивуюче (більше 1 місяця),

За характером формування (за патогенетичними ознаками) носії поділяються на три категорії: реконвалесцентні, імунні, “здорові”.

Реконвалесцентні носії:

а) гострі (до 3-х місяців після хвороби - дифтерія, скарлатина, менінгококова інфекція, поліомієліт, черевний тиф, паратифи, сальмонельози, холера, шигельози, амебна дизентерія, ГА, ГБ);

б) хронічні (більше 3-х місяців після хвороби — черевний тиф, паратифи, сальмонельози, ГВ, малярія).

Імунні:

а) ті, що перехворіли (дифтерія, скарлатина, менінгококова інфекція, поліомієліт, холера, черевний тиф);

б) щеплені (дифтерія, поліомієліт),

«Здорові»: а) хворіли в минулому і б) щеплені — дифтерія, скарлатина, менінгококова інфекція, поліомієліт, холера, амебна дизентерія, ГА, ГВ, ВІЛ-інфекція, з епідеміологічної точки зору, порівнюючи епідемічну небезпеку хворих і носіїв, необхідно виходити з таких критеріїв: а) співвідношення кількості хворих та носіїв; б) активність джерела збудників (госпіталізація хворого чи активний спосіб життя носія); в) тривалість заразного періоду; г) інтенсивність виділення збудника; д) труднощі виявлення джерела збудників (на відміну від хворого, у носія відсутні видимі клінічні прояви).

Епідеміологічне значення тварин. Більше половини всіх інфекційних хвороб, па які хворіє людина (всього декілька тисяч нозоформ), належать до зоонозів, джерелом і резервуаром яких є сотні видів тварин. Велика та мала рогата худоба є джерелом бруцельозу, сальмонельозу, лептоспірозу, ящуру, сибірки, газової гангрени, ботулізму, правця, геніаринхозу тощо; свині - бруцельозу, лептоспірозу, сальмонельозу, трихінельозу, ерсиніозу, текіозу тощо; коні, віслюки, мули, лошаки - сапу, корости, лептоспірозу тощо; собаки та кішки - сказу, токсоплазмозу, лептоспірозу, дерматомікозів, ряду гельмінтозів тощо; птахи - орнітозу, сальмонельозу, гарячки Західного Нілу тощо; гризуни - чуми, туляремії, геморагічних гарячок, кліщового та японського енцефалітів, лептоспірозу, рикетсіозів, ерсиніозів, спірохетозів та ін. (всього більше 40 інфекційних хвороб). Дикі тварини є джерелом збудників, в основному тих же інфекційних хвороб, що й свійські тварини, але епідеміологічне значення їх менше, оскільки люди контактують з ними відносно рідко.

Гризуни - таксономічний ряд ссавців, види якого складають близько третини всіх видів ссавців. Епідеміологічне значення мають гризуни таких родин:

– білячі - білка звичайна, ховрахи сірий, крапчастий і європейський, а також бабак:

– мишачі - пацюк (щур), миша домашня, мала миша, лісова та польові миші;

– хом'якові - хом'як звичайний;

– тушканчикові.

Гризуни швидко розмножуються, що обумовлено раннім настанням статевої зрілості та великою плодючістю; їм притаманна здатність пристосовуватись і виживати в найнесприятливіших умовах існування.

На основі екологічних особливостей гризунів поділяють на синантропних, напівсинантропних та диких.

Синантропні гризуни - мешкають в житлі людини, підсобних приміщеннях і будівлях на території населених пунктів (сірий та чорний щурі, хатня миша є джерелами чуми, туляремії, рикетсіозу, кліщового поворотного тифу, сальмонельозу, лептоспірозу).

Напівсинантропи і гризуни - мешкають поряд з населеними пунктами на територіях, освоєних людиною (водяна полівка або щур, ондатра, звичайна полівка, які є джерелами туляремії, чуми, лептоспірозу, кліщового енцефаліту, геморагічного нефрозонефриту).

Дикі гризуни - мешкають поза населеними пунктами, на території, не освоєній або мало освоєній людиною (бабак, піщанка, ховрах, польок митна, лісова миша, лісова полівка, хом'як, бурундук, які є джерелом чуми, туляремії, кліщового поворотного тифу, лейшманіозу, рикетсіозів, кліщового та японського енцефаліту, геморагічних гарячок).

Механізм передачі (друга ланка епідемічного процесу) - це спосіб, у який відбувається зміна хазяїна збудником інфекційної хвороби. Це одне з ключових понять епідеміології. *Механізм передачі збудника* - еволюційно вироблений процес переміщення його від хворого чи носія до сприйнятливої організму. Розрізняють 3 стадії (фази) механізму передачі:

1) виділення збудника з організму;

2) перебування в навколишньому середовищі;

3) проникнення в новий сприйнятливий організм.

Друга і третя стадії механізму передачі реалізуються через чинники (фактори) передачі.

Чинники передачі - елементи довкілля, що забезпечують перенесення збудника інфекційної хвороби від одного організму до іншого, їх поділяють на первинні, проміжні та кінцеві. Виділяють шість узагальнених елементів довкілля, що виконують функції чинників передачі: а) повітря; б) їжа; в) вода; г) ґрунт; д) предмети побуту і виробничої обстановки; е) живі переносники-членистоногі: біологічні (збудник розмножується в організмі членистоногого і навіть може викликати в нього інфекцію) та механічні (переносять збудника на своїй поверхні).

Шляхи передачі - конкретні елементи зовнішнього середовища або їх поєднання, що забезпечують перенесення збудника інфекційної хвороби з одного організму до іншого в умовах конкретної епідемічної ситуації.

Варіант здійснення механізму передачі збудника інфекційних хвороб називається типом механізму передачі. Кожен конкретний тип механізму обумовлюється епідеміологічною локалізацією збудника, що дає змогу йому виділятися з організму хазяїна. За Л.Б. Громашевським, виділяють чотири типи механізмів передачі збудників інфекційних хвороб: фекально-оральний, аерогенний (крапельний), трансмісивний та контактний. Крім цих класичних механізмів передачі, виділяють також ще два механізми. Вертикальний (внутрішньоутробний, трансплацентарний) - збудник передається ембріону під час вагітності через плаценту від інфікованої матері. Якщо зараження відбувається під час пологів, то такий механізм зараження не вважається вертикальним. Всі інші механізми передачі (крім вертикального) називаються горизонтальними. Парентеральний (артифіціальний, ятрогенний) механізм — це передача збудника здоровій людині від хворої чи носія, яка, зокрема, відбувається під час проведення медичних маніпуляцій (або при використанні шприців ін'єкційними наркоманами) при недотриманні правил асептики й антисептики.

Велике епідеміологічне значення як чинники передачі мають живі переносники збудників інфекційних хвороб:

Мухи - механічні переносники холери, черевного тифу, гепатиту А та Е, дизентерії й інших кишкових інфекцій (кімнатна муха), африканського трипаносомозу (муха цеце).

Комарі - біологічні переносники малярії (комарі роду *Anopheles*), туляремії, японського енцефаліту особливо небезпечні хвороби: гарячка Денге, жовта гарячка, гарячка Західного Нілу, гарячка Чікуїнгуїя, філяріатози - глистпії інвазії.

Москіти - біологічні переносники антропонозного шкірного лейшманіозу, гарячки папатачі (москітна).

Кліщі - біологічні переносники і джерело таких захворювань: конго-кримська геморагічна гарячка, хвороба к'ясанурського лісу, хвороба Лайма (кліщовий бореліоз), кліщовий поворотний тиф, кліщовий енцефаліт, гарячка цуцугамуші, ку-гарячка, марсельська гарячка і багато інших.

Воші - переносники висипного і поворотного тифів, волинської гарячки, пароксизмального рикетсіозу, а в деяких випадках - чуми; викликають педикульоз (головна і одяжна воші) та фтироз (лобкова воша).

Здатність організму відповідати на зараження патогенним збудником специфічними патологічними реакціями називають сприйнятливістю організму до інфекційної хвороби - це третя ланка епідемічного процесу. Специфічна несприйнятливість до інфекційної хвороби обумовлюється захисним рівнем постінфекційного імунітету щодо цієї хвороби чи імунітету, який виробився в результаті проведення активної або пасивної імунізації. Він також може обумовлюватися генетичною несприйнятливістю до збудника даної інфекції.

Таким чином, біологічною основою епідемічного процесу є збудник інфекційної хвороби, джерело збудника і люди, сприйнятливі до даної інфек-

ційної хвороби. Популяції збудника-паразита і хазяїна у певних соціальних і природних умовах постійно взаємодіють між собою, внаслідок чого забезпечується існування даного біологічного виду збудника в природі і безперервність епідемічного процесу на даній території.

1.3 Соціальний чинник епідемічного процесу

Соціальний чинник в епідеміології - сукупність суспільних зв'язків і взаємовідносин, які мають активізуючий чи, навпаки, гальмівний вплив на епідемічний процес, сприяючи або перешкоджаючи проявам у збудників інфекційних хвороб еволюційно вироблених механізмів саморегуляції. Соціальний фактор відноситься до категорії внутрішніх умов розвитку епідемічного процесу (вторинних рушійних сил епідемічного процесу). Основоположна роль соціального фактора в еволюційному становленні паразитарних систем визначає механізми його регулюючої ролі та конкретні прояви епідемічного процесу.

Соціальні чинники і зумовлена ними активність механізму передачі збудника визначають біологічні особливості мікробних популяцій та напрям саморегуляції паразитарної системи. При цьому необхідна диференційована оцінка ролі соціальних чинників під час антропопозів, зоонозів та сапронозів.

Основні соціальні чинники, що зумовлюють характер розвитку епідемічного процесу - це рівень соціально-економічного розвитку країни, якість і доступність медичної допомоги населенню, звичаї населення (характер його поведінки), рівень санітарної культури населення, ступінь комунального благоустрою території, міграційні процеси, планове проведення профілактичних заходів, антропогенний (техногенний) вплив на довкілля тощо.

1.4 Природний чинник епідемічного процесу

Природний чинник в епідеміології це сукупність абіотичних та біотичних елементів навколишнього середовища, які безпосередньо чи опосередковано (через зміну соціальних умов) виявляють активізуючий або, навпаки, гальмівний вплив на епідемічний процес, сприяючи або перешкоджаючи проявам у збудників інфекційних хвороб еволюційно вироблених механізмів саморегуляції. Відноситься до категорії внутрішніх умов розвитку епідемічного процесу (вторинних рушійних сил). Основоположна роль природного фактора в еволюційному становленні паразитарних систем визначає механізми його регулюючої ролі та конкретні прояви епідемічного процесу.

Основні природні чинники, які обумовлюють характер розвитку епідемічного процесу: рівень активності Сонця, кліматично-погодні умови, особливості ландшафту, наявність природних катастроф і стихійних лих, особливості природних біоценозів (їх видовий склад) тощо.

1.5 Кількісні та якісні прояви епідемічного процесу

До категорії понять, які якісно характеризують прояви епідемічного процесу, відносять такі: ендемічна захворюваність, екзотична захворюваність,

епідемічна захворюваність і спорадична захворюваність, епідемія та епідемічний спалах.

Ендемічна захворюваність (ендемія) - рівень захворюваності, що постійно реєструється на певній території і є властивим для цієї території у зв'язку з наявністю резервуара інфекції. Якщо резервуаром є тварини, то мас місце ензоотія, яка у свою чергу може визначати рівень ендемічної захворюваності на зоонози серед людей.

Екзотична захворюваність та, що не властива для певної місцевості, тобто занесена з іншої території.

Спорадична захворюваність - реєстрація поодиноких випадків. Інколи під спорадичною захворюваністю розуміють низький рівень захворюваності (міжсезонна захворюваність) у певні періоди року на відміну від більш високого рівня, що регулярно реєструється в періоди її підйому (сезонна захворюваність).

Епідемічна захворюваність - поняття, за змістом протилежне спорадичній захворюваності (перевищення спорадичної захворюваності). Будь-яка екзотична захворюваність також може кваліфікуватися як епідемічна. У свою чергу епідемічна захворюваність проявляється у вигляді:

а) епідемічного спалаху (короткочасний і, як правило, локальний підйом захворюваності);

б) епідемії (відносно тривалий підйом захворюваності в масштабах країни або її окремого регіону);

в) пандемії (континентальне чи глобальне поширення захворюваності на надзвичайно високому рівні).

Точні кількісні критерії цих понять у більшості випадків відсутні. Наприклад, захворюваність на дифтерію, вища за 0,1 на 100 тис. нас., захворюваність на епідемічний паротит, вища за 1,0 на 100 тис. нас., та захворюваність на менінгококову інфекцію, більша за 5,0 па 100 тис. нас., є епідемічною (ВООЗ).

Кількісні прояви епідемічного процесу статистично виражаються показниками захворюваності: показники питомої ваги (частки), частоти, поширеності (ураженості), смертності, летальності і носійства. Кількісні прояви епідемічного процесу вивчаються в багаторічній та річній динаміці захворюваності, а також при вивченні структури захворюваності.

Якісні прояви епідемічного процесу вивчаються на основі застосування:

а) типових ознак (вік, приналежність до організованого колективу, професії, статі, етнічної групи, національності);

б) групових ознак (густота населення, ступінь комунального благоустрою, водопостачання);

в) індивідуальних ознак (рівень імунітету, щепленість),

г) ознак, що відображають проведення протиепідемічних заходів (проводили чи не проводили протиепідемічні заходи, якість їх проведення).

1.6 Теоретичне підґрунтя управління епідемічним процесом

У разі виключення (блокування) хоча б однієї з трьох ланок епідемічного процесу останній припиняється згідно з 4-м законом епідеміології (Л.В. Громашевський). Залежно від спрямованості того чи іншого заходу на окремі ланки епідемічного процесу розроблено впорядкований перелік протиепідемічних і профілактичних заходів (табл. 1.5).

Таблиця 1.5 - Впорядкований перелік протиепідемічних заходів

Спрямованість заходів	Групи заходів
Джерело збудника інфекції	Діагностичні, ізоляційні, лікувальні і режимно-обмежувальні Санітарно-ветеринарні і дератизаційні
Механізм передачі	Санітарно-гігієнічні Дезінфекційні і дезінсекційні Стерилізація
Сприйнятливий організм	Імунопрофілактика планова Екстрена імунопрофілактика Антибіотикопроділактика Хіміопроділактика
Загальна	Лабораторні дослідження. Санітарно-просвітницька робота

Боротьба з інфекційними хворобами здійснюється шляхом проведення профілактичних і протиепідемічних заходів і ґрунтується на двох принципах:

- комплексність — одночасна дія на всі три ланки епідемічного процесу: джерело збудника інфекції, механізм передачі збудників та сприйнятливе населення;
- вибір головного напрямку впливу на епідемічний процес, що забезпечує найбільшу ефективність боротьби з даною інфекцією в конкретних умовах.

В 1875 р. видатний гігієніст Ф.Ф. Ерісман писав: «Історія дає нам надію, що завдяки загальному поширенню освіти, покращенню соціальних умов і розвитку науки станє можливим відтіснити на задній план і наші пануючі епідемії, а можливо, й зовсім звільнити від них рід людський».

Ліквідація інфекції - викорінення нозологічної форми інфекційної хвороби завдяки винищенню збудника як біологічного виду в глобальному масштабі. За термінологією ВООЗ, повна ліквідація (*eradication*) інфекції - постійне збереження в усьому світі на нульовому рівні числа нових випадків інфекції, викликаних конкретним збудником, в результаті цілеспрямованих зусиль, що передбачає подальшу відміну проведення профілактичних заходів. Часткова ліквідація хвороби (*elimination of disease*) - доведення до нульового рівня частоти нових випадків конкретного захворювання у певному географічному районі в результаті цілеспрямованих зусиль. При цьому потребується подальше проведення профілактичних заходів.

Наразі, в першу чергу завдяки вакцинації, ліквідованою в глобальному масштабі вважається натуральна віспа (останній випадок зареєстровано в 1977 р. в Сомалі, а з 1983 р. вакцинацію проти натуральної віспи припинено). На думку ВООЗ, найближчі «кандидати» на глобальну ліквідацію - поліоміє-

літ та кір, які в ряді розвинених країн не реєструються протягом останніх 10-20 років, тобто має місце їх регіональна ліквідація (елімінація), але вона нестійка (особливо щодо корової інфекції).

В результаті здійснення програми ліквідації поліомієліту на момент 2005 р. тільки в 4 країнах світу відбувалася циркуляція дикого поліовірусу (Індія, Пакистан, Афганістан, Нігерія), тоді як на початку здійснення програми ліквідації поліомієліту (1988 р.) вона мала місце у 125 країнах світу. Але у кінці квітня 2010 р. було зафіксовано спалах поліомієліту в Таджикистані (300 хворих, з яких 15 померли). За підтримки ВООЗ та ЮНІСЕФ у цю країну було додатково доставлено чотири мільйони доз вакцини від поліомієліту. У зв'язку з періодичною реєстрацією спалахів поліомієліту в окремих регіонах світу також можливе занесення вірусу поліомієліту і в Україну, хоча Україна сертифікована ВООЗ як країна, в якій припинена циркуляція диких (епідемічних) штамів поліовірусу.

Глобальну ліквідацію кору заплановано здійснити протягом 2010-2020 рр. Попередні програми ліквідації кору в кінці ХХ ст., на жаль, не були виконані у повному обсязі, але тим не менше до кінця 1995 р. 2/3 країн-членів ВООЗ зменшили захворюваність на кір на 90% і приблизно 1/2 країн зменшила смертність від кору на 95 % і більше. Вважається, що вакцинація проти кору у світі попереджає до 80 млн випадків кору, з яких до 5 млн - летальних.

1.7 Еволюція епідемічного процесу

Громашевський Л.В. вказує на 3 основні джерела становлення інфекційних хвороб людини.

Перше джерело - це прадавні хвороби людини з історично властивими їй збудниками, які сформувались ще у еволюційних предків людини - людиноподібних мавп (наприклад, малярія), тобто ці хвороби еволюціонували разом з людиною.

Друге джерело - сапрофітні види мікроорганізмів, які набули патогенних властивостей уже в період існування біологічного виду сучасної людини. Прикладом вважається холерний вібріон. Становлення патогенних властивостей холерного вібріона було результатом адаптації мікроба до постійно діючого в долинах річок Інд та Ганг водного шляху фекально-орального механізму передачі збудників інші сучасні приклади: легіонельоз; можливо, чума.

Третім (і головним) джерелом для людини стали хвороби тварин, збудники яких подолали міжвидові бар'єри та адаптувалися до паразитування в організмі людини (наприклад, сказ, сибірка, лептоспіроз, які мають широкий діапазон адаптаційних можливостей).

Жданов В.М. вважав що історичний процес формування сучасного спектра інфекційних хвороб людини мав наступні напрямки:

– набуття патогенних властивостей непатогенними паразитами людини (шигеліози, амебіаз).

- адаптація сапрофітів зовнішнього середовища до паразитування в організмі людини (холера, мікоз).
- поєднана еволюція предків людини та їх патогенних паразитів (стрептококози, малярія, ентеробіоз).
- адаптація до організм/людини паразитів в домашніх та синантропних тварин (черевний тиф, паратифи, висипний тиф, натуральна віспа).
- адаптація до організму людини паразитів диких тварин (жовта гарячка, поворотний тиф, лейшманіоз).

Поява інфекційних (паразитарних) хвороб людини обумовлена як взаємопов'язаною еволюцією біологічних властивостей збудників інфекцій, їх переносників і хазяїв, так і адаптацією їх до певних типів механізмів передачі. У свою чергу, протягом історії людського суспільства відбувалося становлення окремих типів механізмів передачі та їх еволюція під впливом соціально-екологічних умов життя людини. На думку Л.В. Громашевського, механізм передачі є найбільш «чутливим» та мобільним біологічним чинником еволюції епідемічного процесу інфекційних хвороб.

Фекально-оральний механізм передачі збудників кишкових зоонозних інфекцій як між тваринами, так і від тварин до людини і, навіть, між людьми визнається найбільш прадавнім, оскільки основою для нього є такі питомо природні фізіологічні акти, як поглинання їжі та виведення назовні випорожнень кишечника. Спочатку, ймовірно, цей механізм передачі реалізовувався серед тварин і забезпечував серед них циркуляцію патогенних збудників (сальмонельоз, бруцельоз, лептоспіроз, гіменолепідоз, дифілоботріоз, теніоз, трихінельоз тощо). Зараження людини цими збудниками відбувалось епізодично, а закономірного характеру воно набувало зі збільшенням поголів'я домашньої худоби, особливо з моменту виникнення скотарства.

Інтенсивне формування кишкових інфекцій антропонозної природи (холера, шигельози, ешерихіози тощо), швидше за все, почалося з моменту виникнення крупних осідлих поселень у долинах великих річок (перші землеробські цивілізації долин Нілу, Межиріччя, Гангу, Хуанхе тощо), що забезпечило безперервну реалізацію водного шляху передачі.

Трансмісивний механізм передачі також вважається одним із найдавніших. Кровосисні членистоногі, за даними палеобіологічних досліджень, існували на планеті за багато мільйонів років до виникнення людини й навіть її предків. Збудники кров'яних інфекцій адаптувались до трофічних зв'язків кровосисних членистоногих, які харчуються кров'ю тварин та людини, що забезпечило безпосередній перехід збудника з кров'яного русла зараженої тварини (людини) в кров'яне русло людини (тварини).

Контактний механізм передачі має два варіанти реалізації: безпосередній контакт (сказ, сифіліс та інші венеричні хвороби) та передачу через контакт з різноманітними об'єктами зовнішнього середовища (правець та інші клостридіози - через ґрунт, трахома - через воду). Очевидно, що цей механізм передачі також належить до найдавніших, а його інтенсифікація в останні тисячоліття історії людини внаслідок формування осідлих поселень і виникнен-

ня скотарства призвела до збільшення кількості контактних інфекцій.

Вертикальний механізм передачі особливого значення набуває для збудників вірусних інфекцій. Можливо, наявність цього механізму передачі сама по собі відіграє важливу роль в еволюції як вірусів, так і людини. У випадку спадкової передачі вірусу, який міститься в геномі хазяїна, навіть не потрібне його розмноження: реплікація вірусу відбувається разом з геномом хазяїна. Припускають, що вертикальний механізм передачі сформувався близько 3 млрд років тому.

Аерогенний механізм передачі інфекцій дихальних шляхів серед предків людини, ймовірно, не мав активної реалізації, як це має місце серед тварин у наш час, тобто дихальні інфекції провідного значення для людини набули відносно недавно, можливо, не раніше, ніж сформувалась кроманьйонська людина (40 тис. років тому).

Формування стійкої патогенності поширених нині збудників інфекцій дихальних шляхів стало можливим лише за умови виникнення активної та стійкої реалізації аерогенного механізму передачі внаслідок появи у людини артикульованої мови, переходу до осідлості, стрімкого збільшення кількості населення, формування крупних населених пунктів, переселення народів. Тому вважається, що формування таких антропонозних інфекцій, як дифтерія, кашлюк, натуральна віспа, кір, герпетична інфекція, відноситься до періоду неоліту (6-8 тис. років тому).

«Наймолодшим» механізмом передачі, тобто таким, що поширився починаючи з ХХ ст., слід визнати штучний (переважно парентеральний) механізм передачі збудників. Епідеміологічної значущості цей механізм набув у зв'язку з широким розвитком інструментальної профілактичної та лікувальної допомоги, а також завдяки масовому поширенню ін'єкційної наркоманії. Тому на сучасному етапі розвитку людського суспільства актуальними стали парентеральні інфекції (ВІЛ/ СНІД, ГВ і ГС тощо).

Адаптація збудника тієї чи іншої інфекції до нового механізму передачі може стати чинником не тільки становлення нової нозологічної форми, але й її трансформації із зоонозу в антропоноз (сальмонельоз, легенева форма чуми, міські форми жовтої гарячки та шкірного лейшманіозу тощо).

На думку деяких дослідників людство за свою історію пережило чотири великі епідемічні хвилі, викликані збудниками небезпечних інфекцій.

Перша хвиля епідемій була зафіксована 5-10 тис. років тому (неоліт, енеоліт), коли людство здійснило перехід від мисливства та збирання рослин у дикій природі до землеробства та скотарства, а також будівництва постійних поселень та виникнення перших державних утворень. Становлення інфекцій дихальних шляхів (натуральна віспа), масове поширення кишкових (тифо паратифи) та трансмісивних інфекцій (малярія, лейшманіоз): «чума філістимлян» (біля 1320 р. до н.е.).

Друга хвиля розпочалась приблизно 2,5 тис. років тому разом із створенням перших імперій (Перська держава Кіра, Афінський союз, держава Олександра Великого, Римська імперія тощо): «чума Фуکیدіда» (430-425 рр. до н.е.), пандемія «чуми Юстиніана» (531-589 рр. н.е.); друга пандемія чуми

(1344-1354 pp.).

Третя хвиля розпочалась близько 500 років тому в епоху Великих географічних відкриттів: занесення збудника жовтої гарячки з Африки в Америку; занесення збудника натуральної віспи до Америки (загинуло 3,5 млн індіанців); пандемія сифілісу в Європі (XVI ст.); третя пандемія чуми в кінці XIX - на початку XX ст.; пандемії натуральної віспи, скарлатини, висипного тифу, пандемії холери тощо.

Четверта хвиля розпочалась після Другої світової війни і триває досі: ліквідація натуральної віспи та успіхи в боротьбі з іншими інфекціями, керованими засобами імунпрофілактики (дифтерія, правець, кашлюк, поліомієліт, кір тощо), початок 7-ї пандемії холери; поява після ліквідації натуральної віспи 40 нових інфекцій; пандемії ВІЛ-інфекції, туберкульозу та малярії.

Важливо зазначити, що серед 35 нових інфекцій переважна більшість (24 або 68,6%) були вірусної природи, 10 (20,6%) - мікробної (бактерії, рикетсії, ерліхії) і 1 (2,8 %) - пріопової. З позицій екології викликає інтерес те, що 18 (51,6 %) з уперше виявлених інфекцій є зоонозами, майже стільки ж, тобто 16 (45,6 %), - антропонозами та 1 (2,8 % з них) - сапронозом.

Структура сучасної епідемічної ситуації представляє собою прояв епідемічних процесів окремих нозологічних форм інфекційних хвороб та їх груп залежно від епідеміологічної, соціальної та економічної актуальності. Визначення структури епідемічної ситуації необхідне для створення переліку, оцінки масштабів та визначення черговості проведення протиепідемічних та профілактичних заходів для досягнення успіху в боротьбі з інфекційною патологією. Найкраще динамічну (мінливу) структуру епідемічної ситуації окреслює класифікація інфекційних хвороб та їх груп, яка відображає значущість або актуальність окремих нозоформ інфекційної патології, запропонована Б.Л. Черкаським (2007). Виділено п'ять варіантів стану та динаміки соціально-економічної значущості інфекційної хвороби: значущість виникла вперше, зберігається, зростає, зменшується, відсутня. Залежно від цього всі інфекційні хвороби розподіляються Б.Л. Черкаським на такі групи:

1. Хвороби з уперше виявленою значущістю.

1.1. Нові, вперше сформовані (ВІЛ-інфекція, пташиний грип, ешеріхіоз *E. coli* 0157:117, холера 0139).

1.2. Вперше ідентифіковані (раніше існували, але залишалися не відомими — хелікобактеріоз, первинний рак печінки, геморагічні гарячки Ласа, Марбург та Ебола, легіонельоз, псевдотуберкульоз, гепатит В тощо).

2. Хвороби, які зберігають значущість («класичні» масові хвороби, взагалі не керовані або частково керовані імунпрофілактикою - грип та інші ГРЗ, гепати А та Е тощо).

3. Хвороби, значущість яких зростає:

3.1. Хвороби, що повертаються (туберкульоз, сифіліс, малярія).

3.2. Хвороби, викликані умовно-патогенними збудниками опортуністичних інфекцій.

3.2.1. СНІД-асоційовані (пневноцистна пневмонія, ЦМВ- інфекція тощо).

3.2.2. Госпітальні (виутріпшьюлікарняні) та позалікарняні.

3.2.3. Харчові отруєння (*Bac. cereus*, *C. perfringens*, клібсієльоз, тощо).

3.3. Природноосередкові (кліщовий бореліоз, кліщовий енцефаліт).

4. Хвороби, що втрачають значущість (керовані засобами вакцинопрофілактики - поліомієліт, кір тощо).

5. Хвороби, які не мають суттєвої значущості (висипний тиф, поворотний тиф, сибірка, бруцельоз тощо).

Важливо зазначити, що в даному випадку йдеться не про рівень значущості інфекції, а про характер і тенденцію її динаміки, оскільки соціально-економічна значущість будь якої хвороби оцінюється в конкретних умовах (територія, час тощо). Розташування тієї чи іншої інфекції в тій чи іншій класифікаційній групі не є постійним. Наприклад, холера в країнах Західної Європи наразі не має епідеміологічної значущості, але за умов виникнення спалаху холера переміщується в групу інфекцій, які повертаються (зростання епідеміологічної значущості).

1.8 Протиепідемічні та профілактичні заходи

Дезінфекція - в дослівному перекладі означає знезараження, тобто знищення та (або) видалення збудників інфекційних хвороб із об'єктів навколишнього середовища.

Дезінфекцію (або методи знезараження) у широкому розумінні цього слова, як це склалося історично в практиці її проведення, поділяють на власне *дезінфекцію* - знищення збудників інфекційних хвороб у доквіллі та на предметах медичного призначення; стерилізацію - знищення всіх форм мікроорганізмів (переважно на предметах медичного призначення), включаючи спорові форми; *дезінсекцію* - знищення комах як переносників збудників інфекційних хвороб; *дератизацію* - знищення гризунів - джерел збудників інфекційних хвороб. Якщо дезінфекція, стерилізація та дезінсекція спрямовані на розрив механізму передачі збудників інфекційних хвороб, то дератизація спрямована на джерело збудників інфекції.

В основі використання дезінфекції як заходу боротьби з поширенням інфекційних хвороб лежить життєздатність (стійкість) збудників цих хвороб у доквіллі. Значення дезінфекції для боротьби з окремими інфекційними хворобами неоднакове.

З успіхом дезінфекцію широко використовують для боротьби з кишковими інфекціями, окремими інфекціями зовнішніх покривів (сибірка, ірибкові інфекції). Стерилізацію широко використовують для профілактики гепатитів В, С, ВІЛ-інфекції та внутрішньолікарняних інфекцій.

Дезінфекцію за місцем і часом проведення поділяють на осередкову і профілактичну. Осередкова дезінфекція, у свою чергу, поділяється на поточну та завершальну.

Поточна дезінфекція має на меті знищення збудників інфекційних хвороб по мірі виділення їх з організму хворого чи носія, що знаходиться в

епідемічному осередку. Форма її проведення - систематичне знезараження приміщення, де перебуває джерело збудника інфекції (хворий чи носій), предметів, речей і виділень хворого. Поточну дезінфекцію в осередках інфекційних хвороб проводять у таких випадках; до госпіталізації хворого; у разі лікування хворого в домашніх умовах до його одужання; за наявності носіїв - до повної їх санації, а у випадку окремих інфекцій (черевний тиф тощо) - за наявності перехворілих до зняття останніх із диспансерного обліку.

Поточну дезінфекцію організовує медичний працівник, який першим виявив хворого. Проводять її особи, котрі доглядають за хворим, а в окремих випадках - сам хворий або носій. Поточну дезінфекцію в медичних закладах, як складову комплексу забезпечення в них протиепідемічного режиму, проводить медичний персонал.

Завершальна дезінфекція має на меті знищення збудників інфекційних хвороб в осередку після госпіталізації, одужання або смерті хворого, а також на об'єктах, де були виділені патогенні мікроорганізми, незалежно від наявності хворих.

Осередкову завершальну дезінфекцію проводять дезінфекційні відділи (відділення) санітарно-епідеміологічних станцій (у сільських районах) та міські дезінфекційні станції (у великих містах з районним адміністративним поділом). В окремих випадках завершальну дезінфекцію може здійснювати населення під керівництвом медичного персоналу санітарно-епідеміологічної або дезінфекційної станції.

Інфекційні захворювання, для яких обов'язкова завершальна дезінфекція: 1, Особливо небезпечні хвороби: чума, холера, натуральна віспа, поворотний тиф, рикетсіози, сибірка. 2, Черевний тиф, паратифи, 3. Сальмонельози. 4, Шигельоз, гастроентерит і коліт, включаючи токсичну диспепсію. 5. Кишкова колі-інфекція, 6. Вірусні гепатити. 7. Поліомієліт та інші енгеровірусні інфекції (Коксакі, ЕСНО). 8. Туберкульоз, дифтерія, проказа. 9. Менінгіт, орнітоз. 10. Грибкові захворювання волосся, шкіри та нігтів (мікроспорія, трихофітія і руброфітія). 11. Короста. 12. Глистяні інвазії.

Профілактична дезінфекція проводиться з метою запобігання виникненню інфекційних захворювань, коли джерело збудників інфекції не виявлено, але не виключається ймовірність його існування в даний час або появи у майбутньому. Вона може плановою (тривалою або короткочасною) та за епідемічними показаннями (у разі погіршення епідемічної ситуації на певній території чи наявності несприятливого прогнозу щодо її погіршення). Профілактична дезінфекція ефективна за умови регулярного її проведення з дотриманням встановлених термінів, які обумовлюються характером знезаражуваного об'єкту (знезараження питної води, пастеризація або кип'ятіння молока, знезараження господарсько-побутових стічних вод, планова профілактична дезінфекція в лікувально-профілактичних закладах, дезінфекція місць громадського користування, вокзалів, дотримання санітарного режиму в дитячих дошкільних закладах, школах, гуртожитках тощо). Профілактична дезінфекція найчастіше спрямована проти розповсюдження кишкових інфекцій.

Профілактичну дезінфекцію проводять відділення профілактичної дезінфекції санітарно-епідеміологічних і дезінфекційних станцій за заявами установ і підприємств. Контроль за проведенням дезінфекції в лікувально-профілактичних та дитячих дошкільних закладах здійснюють працівники санітарно-епідеміологічної служби.

У практиці проведення дезінфекції використовують фізичний, механічний (як різновид фізичного), біологічний, хімічний методи.

Механічний метод зводиться до видалення патогенних мікробів шляхом обмивання, чищення, вологого прибирання, прання, провітрювання, вентиляції, фільтрування. При цьому досягається значне зниження бактеріального забруднення навколишнього середовища. Оскільки механічний метод знезараження при використанні його окремо (за винятком фільтрації води та повітря за допомогою бактеріологічних фільтрів) є найменш ефективним, то найчастіше його застосовують одночасно з фізичним та хімічним методами.

Фізичний метод включає в себе:

а) дію високих температур (обпалювання, наприклад, країв пробірок і бактеріологічних петель; спалювання заражених трупів, контамінованих речей і предметів; прасування (200-300 °С), кип'ятіння (100 °С), пастеризацію (50-60 °С за експозиції 15-30 хв. або 70-80°С за експозиції 5-10 хв.), тиндалізацію (5-6-разове нагрівання до температури 56-58 °С протягом 1 години з інкубацією в термостаті 1,5-2 доби між нагріваннями), роздрібнена (триразова) стерилізація за температури 100 °С з витримкою при кімнатній температурі протягом доби між стерилізаціями, дія водяної пари за підвищеного чи нормального тиску, а також дія сухого гарячого повітря, висушування);

б) дію променевої та хвильової енергії (пряме сонячне випромінювання, ультрафіолетове опромінення, ультразвук, радіоактивне та іонізуюче випромінювання, струми ультрависокої частоти та ін.).

Біологічний метод дезінфекції передбачає знищення патогенних мікроорганізмів у довкіллі за допомогою біологічних процесів. Цей метод використовують для знезараження господарсько-побутових стічних вод на полях зрошення чи фільтрації, органічного сміття, у компостах, біокамерах, септиках, септиках-дегельмінтизаторах тощо. У більшості випадків біологічний метод не дозволяє досягти повного знезараження, а інколи його використання малоефективне (на полях зрошення чи фільтрації частина вірусів поліомієліту, Коксакі, гепатиту А може зберігати життєздатність).

Використання антибіотиків для знезараження патогенних мікроорганізмів, наприклад, під час проведення вірусологічних досліджень з матеріалом, Відібраним від людини та тварин (слина, кров, вміст ембріонів птахів), також можна вважати біологічним методом дезінфекції.

Хімічний метод дезінфекції ґрунтується на тому, що окремі хімічні речовини та їх сполуки здатні викликати загибель мікроорганізмів на поверхні та в середині об'єктів навколишнього середовища, а також у повітрі й у різних біологічних субстратах (кров, слиз, фекалії тощо). Хімічні засоби діють більш поверхнево, ніж висока температура. Проте хімічний метод дезінфекції знаходить

широке застосування в дезінфекційній практиці головним чином тому, що він значно зручніший і простіший у використанні, оскільки не потребує обов'язкового застосування складного, зокрема стаціонарного, обладнання.

Контроль якості хімічної дезінфекції проводять візуально, а також за допомогою хімічного та бактеріологічного методів.

Візуальний контроль допомагає визначити санітарний стан об'єкта, своєчасність проведення дезінфекції, правильність вибору методів знезараження окремих предметів, речей, приміщень, дотримання правил зберігання і техніки безпеки при застосуванні дезінфектантів.

Хімічний контроль здійснюють для визначення вмісту діючих речовин і відповідності концентрації робочих розчинів концентраціям, що передбачені інструкціями. У випадках зареєстрованих відхилень концентрації дезінфектанту від вимог інструкції обов'язковим є бактеріологічний контроль.

Стерилізація - комплекс заходів із забезпечення асептики в роботі лікувально-профілактичних та інших закладів, профілактики внутрішньолікарняних інфекційних хвороб, що спричинюються умовно-патогенними мікроорганізмами, зокрема збудниками гнійно-септичних інфекцій, а також окремих інфекцій, збудники яких передаються через кров (гепатити Б, С, ВІЛ-інфекція тощо).

Між стерилізацією та дезінфекцією існують деякі відмінності. Дезінфекція передбачає знищення вегетативних, спорових форм мікроорганізмів або грибів за режиму знезараження в кожному конкретному випадку, тоді як метою стерилізації є знищення па виробах медичного призначення мікроорганізмів усіх форм і стадій розвитку. Якщо після дезінфекції знезаражені предмети або речі в стерильному стані не зберігаються, то після стерилізації вони протягом повного часу зберігаються стерильними, для чого їх перед стерилізацією поміщають у непроникну оболонку. З цією метою використовують бікси та різні види пакувального матеріалу (папір, металева фольга, пластмасова плівка, металеві й скляні ємності), зовнішня поверхня якого звичайно втрачає свою стерильність.

Дезінсекція - система заходів боротьби з членистоногими, які є переносниками збудників інфекційних хвороб або мають побутове значення. Вона поділяється на профілактичну та винищувальну. Метою профілактичних заходів є створення умов, що перешкоджають розмноженню та існуванню членистоногих або проникненню їх у житлові та господарські приміщення. Метою винищувальних заходів є боротьба з членистоногими на всіх стадіях їх розвитку і в усіх місцях, де вони перебувають.

Для знищення членистоногих використовують фізичний, у тому числі механічний, хімічний та біологічний методи. Фізичний метод передбачає використання липких стрічок, сіток на вікнах, дію високої температури та ін. Хімічний метод передбачає використання різних хімічних речовин у вигляді розчинів, емульсій, суспензій, паст, порошків, олівців, аерозольних балонів, мила, шампунів.

Дератизація - комплекс заходів, спрямованих на боротьбу з гризунами, які мають епідеміологічне значення або спричиняють економічні збитки.

Боротьба з гризунами здійснюється у двох напрямках (види дератизації):

– профілактичні заходи (санітарно-гігієнічні, санітарно-технічні та агротехнічні).

– винищувальні заходи, що проводяться з використанням хімічних, механічних та біологічних методів.

Профілактичні заходи передбачають створення таких умов, за яких існування гризунів на території проживання людини стає неможливим.

Санітарно-гігієнічні заходи спрямовані на дотримання чистоти та порядку в житлових, підсобних та інших будівлях, а також на території, що прилягає до цих будівель. Особливу увагу під час проведення цих заходів звертають на підприємства громадського харчування, харчової промисловості, холодильники, складські приміщення, приміщення для свійських тварин.

Питання та завдання для самоконтролю

1. Дайте визначення поняття «епідеміологія».
2. Назвіть етапи історичного становлення та розвитку епідеміології.
3. Назвіть розділи вчення про епідемічний процес.
4. Назвіть предмет вивченим епідеміології.
5. Назвіть складові епідемічного процесу (епідеміологічна тріада).
6. Назвіть кількісні та якісні прояви епідемічного процесу,
7. Дайте визначення поняття «джерело збудників інфекції».
8. Що таке «механізм передачі збудників інфекційних хвороб»?
9. Який основний закон теорії механізму передачі?
10. Які існують класифікації інфекційних захворювань людини?
11. Назвіть категорії носіїв збудників інфекційних захворювань.
12. Назвіть фази механізму передачі.
13. Що таке «чинники передачі»?
14. Що таке «шляхи передачі»?
15. Яка роль природних та соціальних факторів в у поширенні інфекційних захворювань?
16. Дайте визначення понять «спорадична захворюваність», «екзотична захворюваність», «епідемічний спалах», «епідемія», «пандемія», «ендемія».
17. Назвіть протиепідемічні заходи, спрямовані на складові епідемічного процесу.
18. Що таке повна ліквідація інфекційних хвороб?
19. Що таке часткова ліквідація інфекційних хвороб?
20. Назвіть основні протиепідемічні заходи.

ЛЕКЦІЯ 2. ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПИ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ

План

- 2.1. Вірусні гепатити А і Е.
- 2.2. Черевний тиф і паратифи.
- 2.3. Шигельози.
- 2.4. Сальмонельоз.

До групи кишкових інфекцій відносяться захворювання з фекально-оральним механізмом передачі. Це можуть бути як вірусні інфекції (вірусний гепатит А, Е, ентеровірусна інфекція, поліомієліт, ротавірусний гастроентерит), так і бактеріальні (черевний тиф і паратифи, холера і вібріогенні діареї, шигельози, сальмонельоз, ешерихіози, кампілобактеріоз).

2.1 Вірусні гепатити А і Е

Гепатити А і Е - вірусні антропонозні захворювання з фекально-оральним механізмом передачі, проявляються ураженням печінки з жовтяницею та інтоксикацією.

ГА - одна із поширених кишкових інфекцій. Збудник належить до роду ентеровірусів (ентеровірус 72), родина пікорновірусів, РНК-вмісний вірус. Популяція гетерогенна (є група неідентифікованих вірусів гепатиту з фекально-оральним механізмом передачі). Вірус стійкий до різноманітних впливів: за температури 4 °С може зберігатися декілька місяців, за 20°С - декілька років, за кімнатної температури - декілька тижнів, за 60°С - 10-12 годин з частковою інактивациєю. Повна втрата інфекційності досягається під час кип'ятіння (100 °С - 5 хв.), автоклавування (120°С - 20 хв.), вижарювання (180°С - 1 год.). Хлорамін вбиває вірус за 30 хвилин, УФО (1,1 Вт) руйнує вірус за 1 хвилину.

ГА характеризується високим рівнем захворюваності і належить до найрозповсюдженіших кишкових інфекцій. Для нього характерні групові спалахи в дитячих колективах, школах, гуртожитках, родинях. Є достатньо підстав розглядати ГА як екологічну проблему, успішне розв'язання якої визначається високим рівнем санітарно-гігієнічної культури населення, наявністю доброякісної питної води, соціальними умовами життя. Джерелом інфекції є людина. Найбільше епідеміологічне значення мають хворі з безжовтячною і субклінічною формою захворювання. Фаза активної реплікації та екскреції вірусу з організму спостерігається в останній третині інкубаційного періоду і в переджовтяничний період, коли хворі становлять найбільшу небезпеку для оточуючих. Вірус гепатиту А виявляють в крові, фекаліях і слині хворих. Тривалого носійства не встановлено. Основний механізм передачі гепатиту А - фекально-оральний з реалізацією через звичайні для кишкових інфекцій фактори передачі - воду, харчові продукти, предмети побуту, брудні

руки. Водний шлях передачі пов'язаний з фекальним забрудненням водойм, які є джерелом централізованого водопостачання, з проникненням стічних вод у водопровідну мережу. Передача інфекцій харчовим шляхом можлива при використанні продуктів, які не мали достатньої термічної обробки, недоброякісної води, під час миття посуду, приготуванні їжі хворими в інкубаційному або продромальному періодах.

Гепатит А-інфекція з глобальним *нозоареалом*, але рівень захворюваності на різних територіях коливається в широких межах. Найбільш високі показники в країнах з низьким рівнем санітарно-гігієнічної культури населення (Азія, Африка). При інтенсивному типі епідемічного процесу річні показники складають 300-500 на 100 тис. населення, при неінтенсивному - 100 і нижче. Епідемічний процес характеризується періодичністю чергувань підйомів та спадів захворюваності з інтервалом в 3-5 років, залежністю від сезону, переважним ураженням дітей і дорослих молодого віку.

Захворюваність на ГА має сезонні коливання - осінньо-зимова сезонність (заражаються у серпні-вересні, підйом захворюваності у жовтні-листопаді і тримається до грудня, потім знижується). Переважне ураження дітей у віці 5-15 років. У дітей до 1 року, у деяких до 3-ох років, зберігається титр антитіл від матері (природній пасивний імунітет). Сільське населення хворіє більше. Маркерами ГА є анти-HAV IgM, які з'являються в сироватці крові з 3-4 тижня захворювання і зберігається до 3-6 міс, що дозволяє оцінити стан імунної структури населення.

Протиепідемічні заходи спрямовані на всі ланки епідемічного ланцюга. Вплив на джерело інфекції полягає в ранньому виявленні хворих (у початковий дожовтняничний період). Обов'язкова госпіталізація хворих. Хворих виписують не раніше 21 дня від початку жовтяниці. Особливе значення має виявлення хворих із безжовтняничними і субклінічними формами, які є основним джерелом ГА. Для цього в епідемічних осередках ГА за контакт ними особами встановлюється спостереження (не менше 1 разу на тиждень - збирання анамнезу, термометрія, перевірка забарвлення сечі, калу, склер, шкіри, визначення розмірів печінки та селезінки) протягом 35 днів. Інкубаційний період від 2 тижнів до 2 місяців. Спостереження за контактними здійснює лікар первинної ланки (педіатр), за необхідності проводять лабораторні дослідження. Диспансеризація реконвалесцентів (1-3 міс) проводиться у КІЗі (кабінеті інфекційних захворювань). Перехворілим на ГА дітям не проводяться планові щеплення і проба Манту до 2 міс після одужання. Як і під час інших кишкових інфекцій, велике значення має оцінка стану природних і соціальних умов: якості води, харчових продуктів, забезпечення санітарно-протиепідемічного режиму в дитячих, лікувальних, навчальних та інших закладах, в яких може відбутись зараження на ГА. В епідемічних осередках проводять поточну та заключну дезінфекцію з використанням 3%-го розчину хлорвмісних препаратів та камерної дезінфекції.

Для специфічної профілактики ГА використовується вакцина «Хаврикс» фірми Smith Kline Beecham. Вона високоєфективна для передсезонної

профілактики ГА в організованих колективах. Засобом специфічної профілактики є також нормальний людський імуноглобулін. Комерційні препарати містять анти-НАV у титрах 1:10-1:1000. Пасивний імунітет зберігається 1-2 місяці. Проводиться передсезонна імуноглобулінова профілактика на територіях з інтенсивним типом епідемічного процесу за 2 тижні до початку сезону. Планову профілактику проводять дорослим у дозі 3 мл при в'їзді в райони з високим рівнем захворюваності на ГА у зв'язку з виробничою необхідністю, з відрядженнями у осередки. За епідпоказаннями для екстреної профілактики імуноглобулін вводять в осередках інфекції дітям від 1 до 14 років, вагітним жінкам, які спілкувалися (не більше як 2-3 дні) з хворими на ГА у перші 7-10 днів хвороби. Дітям дошкільного віку вводять 0,75 мл, учням молодшого віку 1,5 мл, від 10 років - 3 мл. Повторне введення імуноглобуліну показано не раніше 2 місяців після першого застосування препарату. Є імуноглобулін спрямованої дії з титром анти-НАV 1:8000-1:16000, одержаний з сироватки реконвалесцентів.

Осередки гепатиту Е різної інтенсивності виявлені на території Південно-Східної та Середньої Азії, Близького Сходу, Африки, Центральної Америки.

Особливості епідрозесу при ГЕ. Вибуховий характер спалахів з високими показниками захворюваності, що в 5-10 разів перевищує звичайний рівень захворюваності на ГА, переважне ураження дорослих людей у віці 15-30 років, низька контагіозність (осередковість). Основним чинником передачі є вода (порушення режиму хлорування, споживання води з ознаками фекального забруднення). Летальність при ГЕ складає 0,5-1%, серед вагітних 10-20%.

Протиепідемічні заходи не відрізняються від таких, як і у випадку гепатиту А.

2.2 Черевний тиф і паратифи

Черевний тиф - гостре антропонозне захворювання, яке характеризується ураженням лімфатичного апарату тонкої кишки і бактеріємією, з розвитком гарячки, інтоксикації, гепатоспленомегалії, висипом на шкірі.

Найбільш важкими кишковими інфекціями є черевний тиф і паратифи. Найвища захворюваність на черевний тиф сьогодні спостерігається в країнах Латинської Америки (може досягати 70 на 100 тис населення), Африки, Південно-Східної Азії. На півночі Європи захворюваність складає всього 0,3-1,3, на півдні (Іспанія, Італія, Югославія) - 4-20 на 100 тис населення. Летальність від них (0,1-1%) пов'язана з важкими ускладненнями – кишковою кровотечею, перфорацією кишечника, перитонітом.

Збудник черевного тифу - *Salmonella typhi* належить до роду сальмонел, у якому нараховують більше як 2200 сероваріантів. *S.typhi*, Грам-негативна паличка, відноситься до групи Д, що свідчить про наявність О-антигену, джгутикового Н-антигену і Vi-антигену (вірулентності). Популяція - дуже гетерогенна, фаготипування виявило 46 фаготипів (за Vi-бактеріофагом). Найбільш розповсюджені у Європі і в Україні фаговари А, Е, Д, С, 46. Фаготипу-

вання має епідеміологічне значення для визначення шляху передачі інфекції, характеру спалаху (контактно-побутовий, харчовий або водний), для виявлення джерела інфекції. Збудник життєздатний у зовнішньому середовищі: на білизні може жити 14-80 діб, в екскрементах - 30-50 діб, у проточній воді - 10 діб, у водопровідній воді - до 4 міс, в ґрунті до 6-9 міс. У харчових продуктах збудники можуть зберігатися і розмножуватися, особливо у молоці, м'ясному фарші, бульйоні, холодці, салатах, вінегретах.

Джерело інфекції - хвора людина або бактеріоносій. Сприйнятливість не дуже велика, доза, що заражає – 0,1 г фекалій, 107 ступені мікробних клітин. Після перенесеного захворювання залишається стійкий пожиттєвий імунітет. Основна роль у поширенні черевного тифу належить бактеріоносіям, особливо хронічним. Розрізняють хронічне «жовчне», «сечове» та «кишкове» носійство. Для виявлення бактеріоносіїв роблять посіви калу, сечі, жовчі а також РПГА з Vi-антигеном (позитивний титр 1:40).

Механізм передачі типово фекально-оральний. Збудник виділяється з калом, сечею, може із слиною, слизом та іншими виділеннями. Кінцевими факторами передачі є вода з фекальним забрудненням або харчові продукти, зберігання і приготування яких здійснювалося з порушенням технологічних і санітарних правил. Проміжними факторами можуть бути ґрунт, посуд, побутові речі. Контактно-побутовий шлях мало реалізується, частіше буває водний, а також харчовий. Спорадичні випадки пов'язують з побутовим шляхом зараження. Сезонний підйом захворюваності на черевний тиф, паратифи припадає на літньо-осінні місяці. Цей підйом може бути пов'язаний із купанням у відкритих водоймах, коли сприятлива для розмноження збудника температура, з активізацією харчового шляху зараження (овочі, фрукти), з передачею через мух.

Протиенідемічні заходи: забезпечення населення водою, яка відповідає сучасним вимогам якості, контроль за харчовими продуктами, особливо молочними. Хворі підлягають обов'язковій госпіталізації. Хворий максимально виділяє збудника на другому тижні захворювання. Діагноз виставляється на основі клінічних і лабораторних даних (гемокультура – на першому тижні захворювання, копро- і урінокультура – на другому-третьому тижні захворювання, РПГА з груповим сальмонельозним діагностикумом і Vi-гемаглютинація – з другого тижня захворювання).

Виписка хворих дозволяється через 21 день після нормалізації температури, при наявності трьох негативних посівів калу і сечі, одного – дуоденального вмісту. В осередках проводиться поточна дезінфекція, знезараження виділень хворих (фекалії, сеча) за допомогою дезінфектантів у високій концентрації (10% хлорного вапна, 5% хлораміну). Після ізоляції хворого проводиться заключна дезінфекція, обстеження контактних осіб, спостереження за ними 21 день з щоденною термометрією, однократним посівом калу, РПГА з цистеїном.

Специфічну профілактику проводять *окремим професійним групам*, головним чином тим, хто працює у системі очищення міст, серед населення на ендемічній території. Застосовують вакцини: 1) хімічну сорбовану черевно-

тифозну моновакцину; 2) спиртову черевнотифозну моновакцину, збагачену Vi-антигеном. Ревакцинацію сорбованою вакциною проводять через 6 місяців, а вакциною, збагаченою Vi-антигеном - через 2 роки.

Для термінової профілактики в осередках рекомендуються бактеріофаги і антибіотики (левоміцетин). Антибіотики попереджують розвиток носійства. Бактеріоносіїв виявляють: 1) під час профілактичних обстежень осіб, котрі вперше поступають на роботу, пов'язану з харчовою промисловістю; 2) під час обстеження контактних осіб в осередках черевного тифу; 3) під час обстеження під час диспансерного нагляду за особами, які перехворіли. Диспансерний нагляд за перехворілими складає 3 міс., з метою виявлення рецидивів вони підлягають термометрії 1-2 рази на тиждень, потім 1 раз на 2 тижні, а через 3 міс – одноразовому обстеженню на наявність збудника (посів калу, сечі, жовчі). Декретований контингент потрібно обстежувати частіше: 2 рази в місяць 3 місяці, щоквартально протягом 2 років, далі 2 рази на рік; у разі виявлення збудника, у перехворілих досліджують сироватку крові (РПГА з цистеїном). За допомогою цієї реакції транзиторних носіїв відрізняють від хронічних, яких слід відсторонити від роботи, пов'язаної з харчовими продуктами, питною водою, доглядом за дітьми чи хворими тощо. Слід підкреслити, що розв'язати проблему зниження захворюваності на черевний тиф можна повністю, це залежить від державних загально-санітарних заходів щодо удосконалення водопостачання та збереження суворого санітарного режиму на харчових підприємствах, у закладах громадського харчування та торгівлі. Усе викладене вище стосується не тільки черевного тифу, але й інших антропонозних сальмонельозів-паратифів А і С. Серед паратифів, в останні роки переважно зустрічається паратиф В з провідним харчовим шляхом зараження. Що ж до паратифу В, то останні спостереження довели, що цій хворобі притаманні особливості зоонозних сальмонельозів. Джерелом збудника паратифу В найчастіше виявляється велика рогата худоба (телята) та інші сільськогосподарські тварини. Чинниками найчастіше виступають м'ясні харчові продукти, забруднені інтравітально або постмортально. Під час епідемічного нагляду за тифо-паратифозними захворюваннями особлива увага приділяється таким заходам:

- 1) контроль за наслідками обстеження на гемокультуру хворих із гарячкою невідомої етіології;
- 2) проведення бактеріологічних досліджень на сальмонели жовчі, взятої у хворих із ураженням жовчовивідних шляхів;
- 3) постійне бактеріологічне дослідження стічних вод міста (за методикою Мура), води відкритих водойм та джерел водопостачання;
- 4) постійний бактеріологічний контроль за водопровідною водою, аналіз аварій на водопровідній та каналізаційній мережах;
- 5) постійний контроль (включаючи бактеріологічний) за санітарно-гігієнічним станом молокозаводів і молокопроводної мережі.

2.3 Шигельози

Дизентерія або *шигельоз* - одна із найпоширеніших кишкових антропонозних інфекцій, що посідає основне місце серед діарейних захворювань, характеризується ураженням товстого кишечника, інтоксикацією, наявністю домішок крові в калі.

Поліетіологічне захворювання. Збудниками дизентерії є бактерії родини *Enterobacteriaceae*, роду *Shigella*. Популяція неоднорідна, гетерогенна. Бактерії *Shigella* залежно від ферментативної активності щодо маніту та лактози згідно з Міжнародною класифікацією розподіляються на 4 групи: *A.-Sh. dysenteriae*, *B.-Sh. flexneri*, *C.-Sh. boydii*, *D.-Sh. sonnei*. До групи А належать шигели, що розкладають маніт, їх розподіляють на 10-12 сероваріантів. Групи В, С, D не розкладають маніт. Шигели групи А поділяються на: *Sh. dysenteriae* 1- Григор'єва-Шига, *S. dysenteriae* 2 – відкрита Штуцером і Шмітцом, *Sh. dysenteriae* 3-7 – Ларджа- Сакса, потім група поповнилась сероварами 8, 9, 10, 11, 12. Група В – шигели Флекснера, 1-5 сероварів, поділені на підсеровари, а серовар 6 (Нью Кастл) – на біовари. Група С - шигели роду Бойд, мають 15 сероварів. До групи D – входять шигели Зонне, цей збудник однорідний за антигенною структурою (сероварів немає), але за біохімічними властивостями поділяється на – 7-12 біоварів. Госпіталізація хворих з клінікою шигельозу здійснюється за клінічними та епідеміологічними показаннями. Обов'язкова госпіталізація осіб із декретованого контингенту. Діагноз встановлюється клінічно і підтверджується висіванням збудника з калу, а також серологічними аналізами.

Розвиток епідемічного процесу у випадку різних шигельозів має свої відмінності. Найбільш розповсюджені сьогодні шигельози Зонне і Флекснера. Це пояснюється тим, що шигели Зонне найбільш стійкі у навколишньому середовищі, довгий час можуть зберігатися і розмножуватись, не втрачаючи вірулентності, у молоці, викликати захворювання за типом харчової токсикоінфекції. Частіше при шигельозі Зонне спостерігаються легкі форми, носійство, що сприяє розповсюдженню збудника серед населення. Шигельоз Флекснера розповсюджується водним шляхом.

Епідемічний процес шигельозу Зонне регулюється як активністю фекально-орального механізму передачі, так і інфекційно-імунологічними механізмами (колективний імунітет не виключає збудника із колективу, а стимулює якісні його перетворення). Від умов існування збудника відбувається перехід бактерій із I фази (S-форми, гладкі колонії, вірулентні) в II фазу (R-форми, шорсткуваті, авірулентні). Серед шорсткуватих форм виявлені варіанти, які здатні до переходу в S-форми. Сьогодні встановлено, що вірулентність *S. Sonnei* визначається наявністю плазміди, яка визначає нові властивості збудника, з молекулярною масою порядку 120 МД (pSS 120), котра не виявляється у шорсткуватих форм.

Сприйнятливість людей до інфекції визначається станом систем місцевого захисту та імунітету. У формуванні місцевого імунітету найважливіше

значення має продукція секреторних IgSA-антитіл. До специфічних факторів належать сироваткові антитіла класу А, М, G. Вирішальна роль належить факторам місцевого імунітету. IgSA-антитіла в копрофільтратах і слині зберігаються у перехворілих 4-4,5 місяці. Імунітет після перенесеної інфекції захищає від повторного інфікування 2-3 місяці. При цьому характерна виражена неоднорідність людей за показниками антиінфекційної резистентності, яка визначається за генотипом і за віковими особливостями. Діти більш сприйнятливі, найбільше уражаються діти дошкільного віку (50% від всіх), люди з підвищеною кислотністю шлункового соку менш сприйнятливі до інфекції взагалі. Фекально-оральний механізм передачі обумовлює, крім того, значний вплив природних (сезонна активізація факторів передачі) та соціальних умов (контактно-побутовий шлях передачі, занесення збудника в молочні продукти, непастеризоване, некип'ячене молоко, інші харчові продукти при порушенні правил зберігання, технології приготування). Можуть виникати локальні харчові спалахи через м'ясні продукти: паштети, ковбаси, бульйони. У спорадичних випадках заражаються через овочі, ягоди, ніколи - через креми, тістечка, торти.

Інфекційно-імунологічні механізми захворюваності на шигельоз Зонне мають фазний характер. Так, найменша захворюваність приходить на травень. У цей період циркулює відносно обмежена кількість вірулентних сероварів. У той же час наростає число неімунних до дизентерії людей внаслідок короткочасного місцевого імунітету і попередньої зниженої циркуляції збудника. Це перевірено за вмістом Ig SA – антитіл у дітей (в травні – в 9 разів менше, ніж в жовтні). Внаслідок зниження резистентності, накопичення достатньої щільності сприйнятливих (основна умова активізації епідемічного процесу) наприкінці травня, початку червня виявляється достовірний ріст частоти висівів збудника, у тому числі у вірулентній S-формі. Таким чином, літній сезон починається без підключення факторів, активуючих механізм передачі, але там де є умови інтенсивності захворюваності наростає. В дошкільних закладах у вересні спостерігається вибухове збільшення захворюваності, коли формуються нові молодші групи в яслах і садочках. Дитячі заклади є фактором формування і виносу епідемічного штаму збудника. Про це свідчить те, що персонал дошкільних закладів хворіє на шигельоз Зонне частіше, ніж інше населення, як в міжепідемічний період (в 5 разів), так в сезонні підйоми (в 11 разів). Можуть розвиватись харчові та водні спалахи (молочні, локальне інфікування продуктів на харчоблоці дитячих дошкільних закладів).

Прояви епідемічного процесу характеризуються циклічністю в багаторічній захворюваності (через 2-3 роки підйоми) і сезонністю в річній динаміці. Сезонність – літня серед неорганізованих дітей і осінньо- зимова серед організованих дітей.

Протиепідемічні заходи: санітарно-гігієнічні, доброякісне харчування, водопостачання і попередження осінньо-зимового підйому серед організованих дітей (формування нових груп на початку року, скорочення літніх канікул для школярів до 1,5-2 місяців, заборона закриття дитячих дошкільних закла-

дів на літо за причиною неуконплектованості дітьми, першочергове конплектування персоналом молодших груп до повного штату на період сезонного підйому), фагопрофілактика в період осіннього доукомплектування (в 3 рази зменшується захворюваність).

Шигельоз Флекснера на відміну від Зонне успішно регулюється санітарно-гігієнічними (соціальними) заходами. Для популяції *Sh. Flexneri* властива гетерогенність не тільки за антигенною структурою, але і за біохімічною характеристикою. Вірулентність *Sh. Flexneri* визначається плазмідом з молекулярною масою 140 МД (рSF 140). Шигели Флекснера, можливо, зберігаються в малоконтагіозному стані, а їх контагіозність і вірулентність реалізуються одночасно при наявності неімунних осіб і відповідного фактора передачі. Для початку циркуляції при шигельозі Флекснера необхідно прибуття поповнення у колективи, на відміну від шигельозу Зонне, при якому активна передепідемічна циркуляція іде ще до основного щорічного оновлення колективів дитячих закладів. Для дизентерії Флекснера характерне резиденте носійство, епідемії регулярно повторюються в достатньо великих колективах, де є хронічні носії інфекції. Для дизентерії Флекснера характерне сезонне підвищення захворюваності в теплу пору року. Відповідно захворюваність в північній і південній півкулях протилежні. В тропічному поясі і в районах Крайньої Півночі сезонності немає. Друга особливість – зсув підйому захворюваності на весняні терміни з півночі на південь у північній півкулі і навпаки у південній. Спостерігається неспівпадіння початку сезонного підйому захворюваності в одному і тому ж місці в різні роки. Початок підйому захворюваності корелює з показниками середньоденної температури передсезонного і сезонного періодів. Чим вища температура у літні місяці, тим вище сезонний підйом захворюваності. Все це підтверджує сформульоване Л.В. Громашевським положення про те, що сезонність дизентерії Флекснера визначається сезонною активацією механізму передачі збудника у зв'язку з появою додаткового фактора передачі – мух. Спостерігається також зв'язок рівня захворюваності на дизентерію Флекснера в літні місяці в не каналізованому районі з сумою ефективних для виплоду мух температур повітря.

Фактичні матеріали свідчать про те, що крім літніх сезонних харчових епідемій (з передачею збудника на їжу мухами), зустрічаються експлозивні харчові епідемії, пов'язані з розмноженням бактерій в їжі. Водні епідемії обумовлені порушеннями централізованого та децентралізованого водопостачання, бактеріальним забрудненням води в місцях водозабору, порушенням режиму очищення і знезараження води у водогонях, аварійний стан головних споруд комунальних водогонів і каналізаційної мережі, які приводять до аварійних проривів, попадання стічних вод у колодязі, незадовільним в санітарно-технічним станом колодязів, вживанням води відкритих водойм, вживанням забрудненої води із резервуарів для її зберігання.

До протиепідемічних заходів відносяться санітарно-гігієнічні заходи соціального характеру, які забезпечують захист їжі та води від фекального забруднення взагалі і від забруднення фекаліями хворих і носіїв особливо. В

осередку інфекції проводять дезінсекційні заходи, дезінфекцію - поточну і заключну. Для екстреної профілактики використовується бактеріофаг в літній передсезонний період.

Шигельоз Григор'єва-Шига сьогодні у Європі майже не спостерігається. Однією із особливостей біологічних властивостей *Sh. dysenteriae* є їх здатність продукувати екзотоксини. Це визначає високу вірулентність збудника і важкість перебігу захворювання. Вірулентність збудника визначається плазмідом з молекулярною масою – 140 МД (pSD 140) і додатковою плазмідом 6 МД, відповідальною за синтез О-антигена. У всіх осередках виявляють полірезистентні до антибіотиків бактерії. Переважно хворіють дорослі. В Європі вже 20-30 років не спостерігається захворюваності на шигельоз першої групи.

В осередку має значення своєчасне виявлення хворих: 1) серологічна діагностика (РНГА з еритроцитарним діагностикомом), 2) бактеріологічній діагностиці підлягають особи з числа інфікованих, а також прибулих із ендемічних районів (Центральна Африка, Південно-Східна Азія, Центральна Америка), контактні. Цілеспрямованому обстеженню підлягають також хворі на важкі гострі кишкові захворювання або померлі від кишкової інфекції невідомої етіології. Госпіталізація обов'язкова для декретованих груп населення. Виписка хворого на шигельози проводиться не раніше 3 дня клінічного одужання, необхідний 1-2 кратний негативний посів калу через 2 дні після закінчення курсу лікування. Диспансеризація 3 місяці, спостереження хворих на хронічну дизентерію і декретованого контингенту – до 6 міс. Для контактних осіб спостереження 7 днів, бактеріологічне обстеження рекомендується для декретованих груп.

2.4 Сальмонельоз

Сальмонельоз займає одне із центральних місць в етіологічній структурі діарейних захворювань, характеризується переважним ураженням тонкого кишечника, перебігає у вигляді гастроінтестинальних форм, рідше - у вигляді генералізованих форм.

Ситуація по захворюваності на сальмонельоз в більшості економічно розвинутих країн і в Україні визначається як несприятлива і має тенденцію до погіршення. Згідно епідпрогнозу ВООЗ передбачається ймовірний ріст захворюваності на сальмонельоз протягом найближчих 20 років у всіх країнах світу. Виникнення сальмонельозу пов'язане з вживанням харчових продуктів, забруднених сальмонелюю, а також із госпітальною інфекцією, частіше серед дітей до 2-ох років. Збудником сальмонельозу є кишкові бактерії родини *Enterobacteriaceae*, роду *Salmonella*, який має 5 підродів за біохімічними властивостями, 2200 сероваріантів, які об'єднані в 67 серогруп за термостабільним О-антигеном, перші 50 груп позначені латинськими буквами (від А до Z), наступні – арабськими цифрами – 51-67. Серовари відрізняються за наявністю термолабільних Н-антигенів, які мають 2 фази (1 і 2). Найчастіше сальмонельоз на Україні викликають *S. typhimurium*, *S. enteritidis*, *S. anatum*, *S.*

cholerae suis, S. newport, S. haifa, S. arizona, S. kentuckii.

Основним джерелом сальмонельозу є велика рогата худоба, свині, домашні водоплавні птахи, в кишечнику яких є різні серовари сальмонел. Носіями можуть бути також коні, вівці, кози, кури, собаки, коти, щури, миші, голуби, ворони, риби, жаби, мідії, кліщі, таргани, мухи. В останні 10 років в Україні частіше джерелом сальмонельозу є кури, індики, качки, гуси, свині, у яких може бути хвороба або носійство. Виділяється збудник з сечею, калом, молоком. Джерелом можуть бути і люди зі стертим і легким перебігом, носії. Вони можуть викликати спалахи на харчових підприємствах, в пологових будинках, лікувальних дитячих закладах.

Інфікування людини на сальмонельоз в 96-98% випадків відбувається аліментарним шляхом. В продуктах харчування, особливо в м'ясі, сальмонели можуть не тільки тривало зберігатися, але і швидко розмножуватись, утворюючи значну інфікуючу дозу. Із чинників передачі на першому місці стоять м'ясо і м'ясні вироби (68%), потім – риба (26%), яйця (12%), молоко і молочні продукти (8%), овочі і фрукти (3%). Епідеміологічна небезпека м'яса різко підвищується при його подрібнюванні (у фарш) і зберіганні у теплі. Інфікування м'яса може здійснюватися за життя тварин, під час забою, на етапах транспортування, кулінарної обробки і реалізації. Дуже небезпечні гусячі та качині яйця, вони можуть інфікуватися як в організмі птахів, так і через шкарлупу. Останнім часом почастишали випадки інфікування курячих яєць, особливо *S. enteritidis*. Реальну небезпеку має вода внутрішніх водойм, яка інтенсивно забруднюється стічними водами, відходами тваринництва, птахівництва, боєнь, м'ясокомбінатів. З рослин зараженими можуть бути квасоля, помідори. Обов'язковій госпіталізації підлягають особи із декретованого контингенту і діти до 1 року.

Хворого виписують після повного клінічного одужання і негативного результату одноразового бактеріологічного посіву калу, взятого через 2 дні після закінчення лікування. До роботи їх допускають відразу. Представників декретованих груп виписують після дворазового посіву калу і сечі з інтервалом 1-2 дні. Вони підлягають спостереженню до 3 міс. із щомісячним бактеріологічним обстеженням. За контактними особами проводиться спостереження протягом 7 днів, одноразовий посів калу і сечі на носійство. Загальні профілактичні заходи здійснюються спільно із санітарно-епідеміологічною і ветеринарною службами.

Питання та завдання для самоконтролю

1. В який період хвороби хворий на гепатит А небезпечний як джерело інфекції?
2. Що можна використовувати для захисту контактних осіб в осередку гепатиту А?
3. Який термін спостереження за особами, що перехворіли на гепатит А?

4. Які лабораторні методи використовуються для постановки діагнозу «черевний тиф», «паратиф А і В» в перші дні захворювання?
5. Кому проводиться специфічна профілактика черевного тифу, яким препаратом?
6. Як проводиться диспансеризація осіб, які перехворіли на черевний тиф або паратифи?
7. Які види збудників шигельозів вам відомі та які з них найбільш поширені в сучасних умовах?
8. Які форми епідемічного процесу дизентерії реєструються в сучасних умовах:
9. В якому субстраті можна виявити шигели ?
10. Чи обов'язкова госпіталізація хворого на гострий шигельоз?

ЛЕКЦІЯ 3. ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ІНФЕКЦІЙ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

План

- 3.1. Дифтерія.
- 3.2. Менінгококова інфекція.
- 3.3. Грип.
- 3.4. Кір.
- 3.5. Краснуха.
- 3.6. Паротитна інфекція.
- 3.7. Вітряна віспа.
- 3.8. Коронавірусна хвороба.

Аерозольні або дихальні інфекції передаються через повітря. Перша стадія передачі збудника це виділення збудника з організму (відбувається під час видиху, розмові, кашлі, чханні). Друга стадія реалізується через краплинну, краплинно-ядерцеву та пилову фазу аерозолі. Третя стадія (проникнення збудника в організм людини) відбувається на фізіологічному вдиху. Краплинна фаза аерозолі передає збудника на відстань 1-2 м, краплі підсихають в найближчі 20 хвилин після виділення і зберігаються при певній температурі, вологості до 2 годин (кір, грип, менінгококова інфекція). При підсиханні краплинна фаза аерозолі переходить в краплинно-ядерцеву. При цьому зберігаються більш стійкі збудники (вітряна віспа, легіонельоз, вірусні контагіозні геморагічні гарячки), вони можуть в цій фазі пересуватися з конвекційними потоками повітря, по вентиляційних ходах. Краплини осідають повільно і створюється вторинна пилова фаза аерозолі. Повітряно-пиловим шляхом частіше передається туберкульоз, дифтерія, орнітоз.

Загальноприйнято, що розвиток епідемічного процесу при аерозольних інфекціях визначається інфекційно-імунологічними взаємовідносинами популяцій в паразитарній системі. В даний час відмічається нелінійний характер інфекційно-імунологічних взаємовідносин. Під впливом циркуляції збудника імунологічна структура колективу діє на якість цього збудника. Вірулентність зростає при пасажі через сприйнятливі організми і знижується при пасажі через імунні, що дозволяє збуднику зберігатися в міжепідемічний період. Тобто відбувається саморегуляція паразиторної системи.

Соціальними факторами, які впливають на розвиток епідемічного процесу аерозольних антропонозів є щільність населення, скупченість розміщення, народжуваність, формування колективів, організація щеплень. Більшість інфекцій цієї групи є керованими інфекціями, які регулюються засобами імунопрофілактики.

За етіологією інфекції дихальних шляхів складають велику групу, до неї відносяться як вірусні, так і бактеріальні інфекції.

Вірусні: грип, ГРВІ, кір, краснуха, епідемічний паротит, вітряна віспа,

віспа мавп, вірусні контагіозні геморагічні гарячки, мононуклеоз, ентеровірусна інфекція, герпетична інфекція.

ГРВІ в свою чергу поділяються на: аденовірусну інфекцію, парагрип, риновірусну інфекцію, респіраторно-синцитіальну.

Бактеріальні: менінгококова інфекція, дифтерія, кашлюк, паракашлюк, скарлатина, ангіна, орнітоз, легіонельоз, респіраторний хламідіоз, мікоплазмоз.

Найбільш розповсюджені – гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) як вірусної так і бактеріальної етіології. Останнім часом часто виникають спалахи ентеровірусної інфекції, яка передається як повітряно-краплинним шляхом, так і фекально-оральним. Із бактеріальних захворювань з повітряно-краплинним механізмом передачі найнебезпечнішими є дифтерія та менінгококова інфекція.

3.1 Дифтерія

Дифтерія – це небезпечна антропоозна інфекція, яка характеризується загальною інтоксикацією, фібринозним запаленням слизових оболонок ротоглотки, дихальних шляхів, розвитком таких тяжких ускладнень як міокардит, неврити, круп.

На початку 90 років в Україні розпочалася епідемія дифтерії. В 1991 р. захворюваність збільшилась в 10 разів і впродовж 5 років трималась на високому рівні, кількість хворих значно зменшилась після проведення масових щеплень. У 1991-1998 рр. основною причиною поширення дифтерії в Україні можна вважати зниження числа щеплених нижче 60%, знизився колективний імунітет серед дітей і дорослих. Багато відводів від щеплень були пов'язані з необґрунтованим розширенням протипоказів, некомпетентною пропагандою в пресі про шкідливість щеплень, що зумовили перебільшення загрози ускладнень від щеплень. Спостерігалися численні відмови батьків від щеплень дітей, фальсифікація щеплень, особливо в сільських районах.

Джерелом інфекції є людина, яка хворіє на дифтерію або носій. *Механізм передачі* – повітряно-краплинний, але у зв'язку із стійкістю збудника у зовнішньому середовищі можливий і контактно-побутовий шлях передачі через поцілунок, посуд, іграшки). У виняткових випадках може передаватися через харчові продукти.

Збудником дифтерії є *Corynebacterium diphtheriae*, відомий також під назвою палички Клебса-Левфлера. Грам (+), добре зберігається при висушуванні та на холоді. Гетерогенність популяції проявляється у культурально-біологічних властивостях. Існує 3 варіанти коринебактерій дифтерії – *gravis*, *mitis*, *intermedius*. За здатністю виділяти токсин розділяються на токсигенні і нетоксигенні штами. Дифтерійний екзотоксин за патологічною дією на організм поступається тільки правцевому і ботулінічному. Синтез токсину у дифтерійних коринебактерій детермінований локалізованим у ДНК лізогенним фагом з геном *tox+*. Нетоксигенні штами дифтерійних коринебактерій під впливом бактеріофагів можуть стати токсигенними. Можна сказати, що «хво-

ріють дифтерійні палички, а страждає людина». Деякі автори вважають, що виникнення спалахів дифтерії на фоні тривалого попереднього благополуччя пов'язане з фаговою конверсією збудника у природі. Крім екзотоксину дифтерійні бактерії виділяють первинний некротизуючий фактор, гіалуронідазу, гемолітичний фактор і нейрамінідазу. Гіалуронідаза сприяє проникненню токсину в тканини, токсин блокує дихальні ферменти клітин (цитохроми) і пригнічує синтез білка. Нейрамінідаза бере участь у підготовці клітин до наступного зв'язування їх з токсинами. Патогенність дифтерійної коринебактерії поряд з токсигенністю визначається вірулентністю збудника, тобто здатністю розмножуватись на місці проникнення і викликати патологічний процес. Вірулентні штами навіть при незначній токсигенності можуть бути патогенними для організму: посилення розмноження збудника компенсує недостатню токсигенність.

Крім дифтерійних, існують псевдодифтерійні коринебактерії або дифтероїди. Особливу увагу заслуговує *C. ulcerans*, що виділяє токсин і може викликати запальні ураження слизової оболонки носа та ротоглотки. З'ясовано, що *C. ulcerans* виділяє 2 екзотоксини: один з них близький до дифтерійного, інший – до токсину бактерій псевдотуберкульозу.

Сприйнятливість до дифтерії висока серед неімунних людей. Під час епідемії спостерігалися сімейні спалахи, хворіли і діти, і дорослі на різні форми захворювання. Індекс контагіозності захворювання 0,15-0,2, серед родичів він був більше.

Якщо в попередні епідемії дифтерії у 50-х роках серед хворих переважали діти, то зараз у 70-90% випадків дифтерія реєструється серед дорослих та дітей старшого шкільного віку (припинилась природна імунізація в роки епідемічного благополуччя, в кінці 60-х років було зменшено кількість ревакцинацій, відповідно збільшувалися проміжки між ними, застосовували АДП-М – анатоксин зі зменшеним антигенним навантаженням). Із соціальних умов сприяли розповсюдженню дифтерії погані екологічні умови (промислові міста), незадовільні матеріально-побутові умови, велику частку хворих складала алкоголіки, наркомани. Несприятливо перебігала дифтерія на фоні імунодефіцитних станів, гіповітамінозів, анемії.

В останні роки для визначення сприйнятливості до дифтерії застосовується метод визначення протидифтерійного антитоксину в одиниці об'єму крові. При достатньому напруженні протидифтерійного антитоксичного імунітету в 1 мл крові міститься не менше ніж 0,03 МО антитоксину, який визначається за методом РПГА (1:40 захисний титр антитіл). РПГА придатна для оцінки стану колективного імунітету. Але клінічний досвід та повідомлення літератури показали, що хворіють і щеплені люди навіть з достатнім титром антитіл. Виникнення та розвиток хвороби значною мірою детерміновані функціональною здатністю локальних захисних механізмів (місцевий імунітет) та станом неспецифічної резистентності організму. Крім того, потенційно небезпечні для виникнення дифтерії так звані «провали» імунітету у вакцинованих та можливість захворювання після переохолодження, перенесення частих

вірусних інфекцій, стресів). У деяких людей є рефрактерність щодо дифтерійного анатоксину і, навіть під час дотримання правил імунізації, антитіла після вакцинації не виробляються.

Сезонність - осінньо-зимова. Летальність збільшилась у 18 разів за останнє десятиріччя. Серед дітей – в 3 рази вище, ніж серед дорослих, багато залежить від своєчасності звертання (при важких формах пізно вже на 3-4 день).

Лабораторна діагностика – посів з носа і зів на кров'яний телуритовий агар, виявлення антитоксичних протидифтерійних антитіл в динаміці.

Протиепідемічні заходи: обов'язкова ізоляція хворих в стаціонар, виписка після 2-ох негативних посівів мазків з носа і ротоглотки. Заклучна дезінфекція в осередку виявлення і санація носіїв. Спостереження за контактними особами 7-10 днів, однократне обстеження контактних (посів з носа і ротоглотки на дифтерію). Активна імунізація АКДП вакциною згідно календаря щеплень розпочинається в 3 міс 3-кратно з інтервалом 1 міс. Ревакцинація – в 1,5 роки, 6, 14, 18 років. Ревакцинація проводиться АаКДП, АДП. Дорослим ревакцинація проводиться з інтервалом 10 років до 50 років, після 50 років – за епідемічними показаннями. Якщо немає відомостей про щеплення, то вакцинація робиться двократно з інтервалом 1,5 міс, ревакцинація однократно через 6-12 міс. У дітей, що перехворіли гострими інфекціями, вакцинація проводиться через 2 тижні після одужання. Дітей, що мають хронічну соматичну патологію, вакцинують в умовах стаціонару, або денного стаціонару, після огляду спеціалістами. Абсолютні протипокази до щеплень - новоутворення, лімфогранульоматоз, ураження ЦНС, колагенози, гемобластози, лейкемія, злоякісні лімфоми.

3.2 Менінгококова інфекція

Менінгококова інфекція - гостра антропонозна бактеріальна інфекція, яка характеризується ураженням слизової оболонки носоглотки і генералізацією у вигляді специфічної септицемії і гнійного менінгоенцефаліта.

Актуальність менінгококової інфекції визначається значним поширенням її у всіх країнах світу, важкістю перебігу, високою летальністю. Найвищу захворюваність на менінгіт визначають у країнах Африки («менінгітний пояс») – 200-500 випадків на 100 тис. населення, на інших континентах захворюваність підтримується на невисокому рівні 0,5-4,0 на 100 тис. населення. Летальність при менінгіті і менінгоенцефаліті досягає 10%, у випадку несвоечасної діагностики – 50%.

Збудник – *Neisseria meningitidis* на сьогодні має 13 серологічних груп А, В, С, D, X, Y, Z, 29E, 135W і N, це Грам (-) диплококи, аероби, морфологічно-гетерогенні: овальної, округлої форми, L-форми на фоні лікування антибіотиками. Менінгококи нестійкі у зовнішньому середовищі, чутливі до висушування, фенолу і хлораміну. Менінгококи мають спільні білкові антигени з непатогенними нейсеріями, які постійно перебувають в носоглотці, у тому числі *N. lactamica*.

Менінгококова інфекція *антропонозне* захворювання. Сприйнятливість до зараження менінгококами є загальною. Але генералізовані форми розвиваються не більше ніж у 0,1 % інфікованих. Після перенесеної інфекції залишаються специфічні антитіла. Імунітет формується не тільки у хворих але й у носіїв збудника. Джерело інфекції хвора людина або бактеріоносій. В епідемічному плані найбільш небезпечний хворий на назофарингіт, він у 2,1 рази більше виділяє збудника ніж носій. Хворий заразний 2-4 тижні. *Механізм передачі* – краплинний. В багаторічній захворюваності менінгококової інфекції притаманна періодичність з великою міжепідемічною амплітудою 4-11 років – 15 років. Найбільша захворюваність буває на початку весни у лютому-березні (зимово-весняна сезонність) серед усіх вікових груп. Основну групу складають діти до 14 років. Носійство менінгококів частіше спостерігається у дорослих. Жінки хворіють більше, ніж чоловіки. Діагноз підтверджується висіванням у збудника із носоглотки, крові, спинно-мозкової рідини.

Менінгококи не утворюють екзотоксинів, але під час руйнування їх клітин вивільняється ендотоксин, який має високу термостабільність (не руйнується за 120°C упродовж 30 хвилин). Ендотоксин зумовлює значне зменшення числа кров'яних пластинок, лейкоцитів, порушення коагулюючої системи крові, тромбози, пошкодження кровоносних судин, геморагічні некрози, гарячку, артеріальну гіпотонію, йому також притаманна різко виражена сенсibiliзуюча дія. Ендотоксин менінгокока в 5-10 разів сильніший від ендотоксину представників сімейства кишкових бактерій. Крім того, до факторів вірулентності менінгокока належать капсула, мікроборсинки, протеази, що знешкоджують людські секреторні IgA та дають можливість збуднику проходити внутрішньоклітинно.

Протиепідемічні заходи: обов'язковій реєстрації з надсиланням термінового повідомлення до санепідстанції підлягають випадки генералізованої форми менінгококової інфекції (менінгококовий менінгіт, менінгококовий сепсис) і бактеріально підтверджений назофарингіт. При виявленні 5 і > випадків генералізованої форми менінгококової інфекції в одному осередку подають позачергове донесення в МОЗ країни. Обов'язкова негайна госпіталізація хворих з генералізованими формами менінгококової інфекції. Хворих із назофарингітом, виявлених в осередках, можна залишити дома, якщо є умови для ізоляції, окрім дітей дошкільного віку, осіб що працюють в дитячих дошкільних закладах. Виписка із стаціонару після клінічного одужання без бактеріологічного обстеження на носійство можливе не раніше 21 дня від початку хвороби. Реконвалесцентів допускають у дошкільні заклади, школи, інтернати, санаторії після одного негативного результату посіву з носоглотки, проведеного через 5 днів після виписки із стаціонару.

Профілактичні щеплення реконвалесцентам можна робити за 2-6 місяців після перенесеного назофарингіту і генералізованої форми, носіям – через 1 місяць. Всім контактним необхідний огляд ЛОР – лікаря, медичний огляд. В закритих колективах встановлюється карантин на 10 днів від моменту ізоляції останнього хворого, госпіталізації тих, у кого є патологічні зміни в носоглотці, температура, висип.

Бактеріальне обстеження контактних осіб проводять:

а) в дитячих закладах – дітям, які спілкувалися з хворим, обслуговуючому персоналу;

б) у школах – учням та викладачам класу, в якому виявлено хворого.

в) в інтернатах – учням та викладачам класу, вихователям, які спілкувалися з хворими, учням з одної спальної кімнати;

г) у закладах вищої освіти, коледжах, училищах – I курс – викладачам і студентам усього курсу, на старших курсах обстежують тільки тих, хто спілкувався в навчальній групі та в кімнаті гуртожитку.

У дитячих закладах бактеріологічне обстеження контактних осіб проводять не менше, як 2 рази з інтервалом 3-7 днів, в інших колективах - одноразово. Носіїв менінгококу, виявлених під час бактеріологічного обстеження в дитячих дошкільних закладах, в школах – інтернатах виводять із колективу і санують, носіїв дорослих не ізолюють. Носіїв менінгококу, дітей і дорослих, виявлених у сімейних осередках не допускають у дитячі дошкільні заклади, школи, інтернати, санаторії. При виявленні носія менінгококу серед хворих соматичної лікарні треба його ізолювати в бокс, провести курс санації. Персонал відділення підлягає 1-кратному бактеріологічному обстеженню, виявлених осіб не допускають до роботи на час проведення санації. У випадку тривалого носійства (> 1 місяця) і відсутності вогнищевих змін в носоглотці носія допускають в колектив. Заключну дезінфекцію в осередках не проводять. Застосовують вологе прибирання, провітрювання, УФО.

3.3 Грип

Грип – антропонозна гостра вірусна інфекція, яка характеризується гострим початком, високою гарячкою, вираженою інтоксикацією, ураженням дихальних шляхів, тяжкими ускладненнями, епідемічним розповсюдженням.

Грип є найбільш поширеним захворюванням, яке реєструється на всіх континентах, займає перше місце за частотою і кількістю випадків. Зараз грип залишається неконтрольованою і малокерованою інфекцією, внаслідок вираженої мінливості вірусу грипу А. Епідемії грипу відбуваються кожен рік, переважно в холодну пору року, уражають до 15% населення земної кулі. Періодично повторюючись, захворювання на грип і ГРЗ протягом всього нашого життя сумарно забирають біля 1 року. Для грипу характерна неймовірна швидкість поширюваності у вигляді спалахів і пандемій. Летальність складає 0,01-0,2%, однак вона різко збільшується під час епідемій серед людей старшого віку (> 65 років) і маленьких дітей. Про епідемію грипу говорять, коли захворюваність на окремій території в окремій державі перевищує фоновий рівень. Тривалість епідемії звичайно складає 3-6 тижнів. У випадку пандемії висока захворюваність одночасно спостерігається в багатьох країнах. У цьому випадку розповсюджується новий серотип вірусу до якого населення не має імунітету, тому вірус розповсюджується з високою швидкістю і викликає захворювання в тяжкій формі.

Збудник захворювання – вірус грипу належить до родини Ортоміксовірусів (*Orthomyxoviridae*). Вірус має нуклеокапсид, *RNA*-вмісний, за яким поділяється на серотипи – А, В, С, його поверхнева оболонка має антигени Н (гемаглютинін) і N (нейрамінідаза). Вірус добре культивується на курячих ембріонах, культурах тканин, уражує як людину так і деяких тварин (коні, свині, тхори, норки, котики), птахів (дикі перелітні качки, гуси, чаплі, а також домашні - індики, кури, качки, гуси). Популяція вірусу грипу неоднорідна за антигенною структурою, має високу мінливість, постійно відбувається дрейф антигенів і раз в 10-30 років настає повна заміна антигенів.

Вірус грипу А має 12 підтипів гемаглютиніну і 9 підтипів нейрамінідаз. З них у людини виявлено Н1, Н2, Н3, N1, N2, в залежності від комбінації гемаглютиніна і нейрамінідази виділяються різні сероваріанти вірусів грипу.

Приклади сероваріантів вірусів: А (Н3N2) Шанхай 11/87, де вказують тип, підтип, географічну назву, номер реєстрації, рік ідентифікації вірусу.

Вірус грипу А здатний до швидкого пандемічного розповсюдження. Пандемії грипу А характеризуються високою захворюваністю, значною смертністю і соціально-економічними потрясіннями. Перша задокументована пандемія грипу відбулася у 1580 році, далі у 1781, у 1830, у 1889-1891 рр. , у 1918-1920 рр. – «іспанка» – А (Н1N1), у 1957-1958 рр. – «азіатський» грип А (Н2N2), 1968-1969 – «гонконгський» грип А (Н3N2), 1977-1978 рр. – «російський» грип А (Н1N1). Встановлено, що пандемія 1918 року, викликана вірусом Н1N1, привела до загибелі понад 40 млн. осіб менш ніж за один рік. Цю пандемію розглядають як найсмертоноснішу, за всю історію людства. Вірус грипу А має щорічні сезонні підйоми захворюваності, особливо серед дітей, кожні 2-3 роки – епідемічні спалахи, кожні 10-30 років – пандемії.

Вірус грипу В, як і вірус грипу А здатний змінювати свою антигенну структуру. Має 1 нейрамінідазу, 1 гемаглютинін. Однак ці процеси виражені менш чітко, ніж при грипі А. Віруси типу В не викликають пандемій і звичайно є причиною локальних спалахів та епідемій, що іноді охоплюють одну або декілька країн. Спалахи грипу типу В можуть співпадати зі спалахами грипу А або передувати йому. Віруси грипу В циркулюють тільки у людській популяції (частіше викликають захворювання у дітей).

Вірус грипу С маловивчений, інфікує тільки людину. Симптоми хвороби дуже легкі або не проявляються взагалі. Він не викликає епідемій, він є причиною спорадичних захворювань, частіше у дітей. Вірус грипу С має 1 гемаглютинін і не зазнає мінливості.

У міжепідемічний період вірус циркулює в країнах, де він реєструється цілорічно. Виявляється чітка залежність рівня захворюваності міського населення від чисельності населення міста. Найбільша епідемічна захворюваність відмічена в містах з чисельністю населення 1 млн. і більше – 11,3%, в містах з населенням від 500 тис. до 1 млн. – 10,9%, в містах з населенням менше 500 тис. – 9,7%. Підвищена частота епідемій в холодну пору року - осінь-зима-весна (з листопаду по березень) в північній півкулі і в літні місяці – у півден-

ній. Це пояснюється більшою скупченістю людей в закритих приміщеннях під час холодної і вологої погоди.

Джерелом інфекції є хвора людина, можливо вірусоносії, так як вірус здатний до тривалої персистенції. Інкубаційний період 1-2 дні, максимально до 5 днів. На грип хворіють люди будь-якого віку у всьому світі, однак найбільша кількість захворювань спостерігається у дітей віком від 1 до 14 років (37%), що в 4 рази вище ніж серед літніх людей. Хворий заразний з кінця інкубаційного періоду до 5-7 дня хвороби, найбільша контагіозність в перші 2 дні хвороби. Механізм передачі збудника повітряно-краплинний: виділяється зі слизових дихальних шляхів при диханні, чханні, кашлі, розмові, може знаходитись у повітрі декілька хвилин.

Сприйнятливість до грипу дуже висока серед людей всіх вікових груп, діти заражуються починаючи із шестимісячного віку. Типоспецифічний імунітет до вірусів окремих сероваріантів зараз вважається вираженим і тривалим. Вірус здатний до персистенції у вигляді імунних комплексів з антитілами, що підтримує циркуляцію збудника у популяції людей, а також тварин і їх якісну перебудову.

Для специфічної діагностики проводиться експрес-метод виявлення вірусу грипу за допомогою реакції флуоресціюючих антитіл (РФА). Матеріал береться зі слизової носа в перші дні хвороби. Мазки обробляються специфічними грипозними флуоресціюючими сироватками. Утворюється комплекс антиген-антитіло, який світиться в ядрі і цитоплазмі циліндричного епітелію і добре видимий у люмінесцентному мікроскопі. Відповідь можна отримати через 2-3 дні. Серологічні дослідження допомагають у ретроспективній діагностиці грипу. Досліджують парні сироватки крові, взяті у хворих в гострий період хвороби (до 5 дня від початку хвороби) і в період реконвалесценції з інтервалом 12-14 днів. Використовуються: реакція зв'язування комплексу (РЗК) з грипозним антигеном і реакція гальмування гемаглютинації (РГГА), реакція непрямой гемаглютинації (РНГА). Діагностичним вважається наростання титру антитіл в 4 рази і більше. Вірусологічне дослідження з виділенням та ідентифікацією вірусу є найбільш трудомістким і дорогим методом діагностики і в практичній охороні здоров'я не застосовується. Вірусологічні дослідження проводяться з метою ідентифікації циркулюючих вірусів грипу на початку епідемії, в міжепідемічний період. Методи імуноферментного аналізу, полімеразної ланцюгової реакції вже набувають більш широкого застосування.

Протиепідемічні заходи: госпіталізація хворих здійснюється за клінічними та епідемічними показаннями, може бути ізоляція на дому, обмеження відвідування поліклініки, аптек. Виписка із стаціонару після клінічного одужання, але загальний термін ізоляції не менше 7-10 днів. Реконвалесценти після грипу потребують диспансерного спостереження до 1-3 місяців в поліклініці. Неспецифічна сезонна профілактика включає методи підвищення резистентності організму (полівітамінні препарати, біостимулятори, загартовувальні процедури). Специфічна профілактика полягає у проведенні вакцинації. Вакцини проти грипу поділяються на живі і інактивовані. Живі алантоїсні вакци-

ни містять атенуйовані віруси, вводять їх у носові ходи. Вони мають високу реактогенність. Інактивовані вакцини бувають суцільновіріонні, розщеплені і субодиничні. Розщеплені (спліт-вакцини) містять частинки зруйнованого вірусу - поверхневі і внутрішні білки.

Спліт-вакцини характеризуються високою імуногенністю (74-84%) і значно меншою реактогенністю, ніж цільновіріонні вакцини. В Україні зареєстровані спліт-вакцини – «Ваксигрип», «Флюарікс». Субодиничні вакцини з'явилися у 1980 році. Вони містять тільки два поверхневих глікопротеїна – гемаглютинін і нейрамінідазу. Така вакцина максимально очищена від білків і має найменшу реактогенність. Імуногенність вакцини складає 85-95%. В Україні зареєстрована субодинична вакцина «Інфлувак». Одна ін'єкція «Інфлувак» забезпечує ефективний захист протягом 12 місяців. Вакцинацію проти грипу проводять особам із підвищеним ризиком ускладнень (літнім людям, котрі мають хронічні запальні, обмінні, гематологічні, важкі неврологічні захворювання, дітям до 5 років). Вакцинація має передсезонний характер, не пізніше 2 місяців до початку епідемії. Вакцина ефективна тільки проти певного типу вірусу.

Екстрена профілактика проводиться у період епідемії грипу:

Ремантадин - 0,05 г 1 раз на добу протягом 7 днів;

Оксолін - 0,25% мазь 2 рази на день змазувати носові ходи;

Інтерферон - ампула розчиняється у 2 мл води і закачують у ніс по 5 крапель 2 рази на день з інтервалом не менше 6 годин. Засобом індивідуальної профілактики є марлева маска.

Сьогодні світове співтовариство стурбоване швидким поширенням в Азії пташиного грипу, викликаного надзвичайно патогенним вірусом грипу А (H5N 1), розповсюдженим серед свійських птахів. Природним резервуаром вірусу пташиного грипу є мігруючі водоплавні птахи – частіше дикі качки, гуси, чаплі, крачки, вони малосприйнятливі до інфекції. Домашні птахи, включаючи курей, гусей, індиків, дуже сприйнятливі до збудника інфекції, тому епізоотії смертельного грипу швидко поширюються серед них. Ситуація щодо пташиного грипу несподівано вибухнула в 2004 році. За спалахами грипу H5N1 серед домашніх птахів на фермі біля Сеула (Республіка Корея, грудень 2003 р.) пішли аналогічні спалахи в Японії, Індонезії, В'єтнамі, Таїланді, Лаосі, Камбоджі, Китаї. Малайзії. Ніколи до цього не реєстрували такого швидкого поширення пташиного грипу на величезній географічній території, а також ніколи раніше спалахи не мали настільки катастрофічних наслідків для сільського господарства. У 2005 р. про епізоотії пташиного грипу повідомили Росія, Казахстан, Румунія, Молдова, Туреччина, Канада. До цього часу була зареєстрована участь вірусів пташиного грипу в спалахах захворювань таких ссавців як свині, котики, кити, норки, тхори. Недавно вірус H5N1 викликав випадки захворювань і смерті у таких тварин як тигри, леопарди. До 1997 р. вважалося, що пряма передача вірусу від птахів до людини неможлива. Вірус H5N1 продемонстрував і свою здатність до подолання міжвидового бар'єра й інфікування людей з розвитком у них важкої хвороби зі смертель-

ним результатом. Перший підтверджений випадок зараження людей пташиним грипом відбувся у Гонконзі в 1997 році, коли штам H5N1 викликав важке респіраторне захворювання у 18 осіб, з яких 6 померло. За даними ВООЗ, з грудня 2003 р. по липень 2006р. у світі зареєстровано 230 випадків інфікування людей вірусом грипу птахів А(H5N1), з них 132 – з летальним наслідком. Захворювання людей відбувалися під час спалаху пташиного грипу, частіше в сільських районах, в результаті прямого контакту з мертвою або хворою домашньою птицею. Інкубаційний період в середньому складав 3 дні. Попередній діагноз може бути виставлений на підставі клінічних проявів із урахуванням даних епіданамнезу. Кінцевий діагноз грипу А (H5N1) може бути поставлений після лабораторного підтвердження імунофлюоресцентним методом або за допомогою ПЛР, або виділенням культури вірусу.

Від людини до людини пташиний грип не передавався. Але процес генетичного обміну між двома різними вірусами людським і пташиним, а також адаптивні мутації можуть привести до появи нового високо патогенного для людини пандемічного штаму вірусу грипу.

Основним заходом, який зменшує ризик захворювання людей під час великих спалахів пташиного грипу, є бракування та знищення хворої птиці. Особи, які доглядають птахів, бракують та знищують хворих птахів, повинні бути захищені спеціальним одягом, засобами захисту органів дихання та зору, а також вакциновані проти грипу з метою зменшення ймовірності інфікування їх одночасно штамми курячого грипу і грипу людини. При цьому зменшується ризик обміну генами між вірусами. З метою профілактики їм варто приймати антивірусні препарати. Сьогодні в світі для профілактики і лікування грипу використовуються два класи специфічних препаратів: «М2 інгібітори» – амантадин і ремантадин і «інгібітори нейрамінідази» – оселтамівір і занамівір.

Збудник пташиного грипу чутливий до температури (за 60°C він знищується протягом 30 хвилин) та дезінфектантів, які містять йод чи формалін. Засоби індивідуального захисту повинні обов'язково піддаватися дезінфекції, або бути разового використання. З метою недопущення завезення пташиного грипу на інші території вводяться обмеження у перевезеннях живої птиці. Для недопущення контакту мігруючих птахів із домашньою птицею рекомендується утримання останньої у закритих пташниках.

3.4 Кіп

Кіп – гостре антропонозне інфекційне захворювання з краплинним механізмом передачі, яке проявляється різким підвищенням температури тіла, катаральними явищами, висипом на шкірі, слизових оболонках щік у вигляді плям Філатова-Копліка.

Збудник - вірус, який належить до родини *Paramyxoviridae* роду *Morbillivirus*. Імунологічні та антигенні властивості усіх штамів ідентичні, незалежно від того у яких регіонах та колективах вони були виділені. Вірус термолабільний, повна інактивація за температури 56°C відбувається протя-

гом кілька хвилин. Вірус краще виживає у живильних середовищах, до яких додано протеїн. За температури 4-6⁰С він зберігається протягом 4-5 тижнів. Без протеїну вірус виживає за цієї температури до 2 тижнів у ліофілізованому стані. Стійкий за температури – 20⁰С, особливо – 70⁰С, зберігає свої біологічні властивості протягом року і довше. У разі додавання до культуральної рідини 0,25% розчину желатину або 5% сироватки крові телят терморезистентність вірусу значно підвищується. Вірус швидко знешкоджується спиртом, ефіром та іншими дезінфекційними розчинами.

Сприйнятливість до кору тих, хто не перехворів і не щепився, майже тотальна. Свідченням можуть бути спалахи на острівних територіях, на які кір не завозили десятиліттями. У разі завезення джерела збудника неімунізоване населення хворіло у 99,9% випадків. Імунітет після перенесеної інфекції напружений, потім знижується протягом 5-7 років. Занесення збудника у населені пункти до початку масових щеплень відбувалося кожних 3-5 років. Масовими обстеженнями доведено, що повторна зустріч з вірусом осіб, які перехворіли на кір, зі зниженим імунітетом, супроводжується значною стимуляцією продукування специфічних антитіл без клінічних проявів інфекції. Джерелом збудника у природі є хвора людина. Епідемічний процес підтримується лише в людському суспільстві.

Механізм передачі – повітряно-краплинний. Заражена людина починає виділяти вірус в останню добу інкубаційного періоду, найбільше виділяється збудник у продромальний період, його кількість різко зменшується під час висипань. Період інкубації триває 6-18 діб, у середньому 10 діб. У разі введення гамаглобуліну, період інкубації може тривати до 21 доби. Механізм передачі збудника краплинний. Якщо врахувати той факт, що діти після народження швидко втрачають материнський імунітет, а також те, що у довакцинальний період збудник широко циркулював, тоді висока ураженість дітей кором у перші роки життя стає зрозумілою. Щеплення живою коровою вакциною захистили дітей від захворювання і ураженість дітей дошкільного віку різко зменшилася. Однак післявакцинальний імунітет з роками знижується, тому захворюваність школярів і підлітків зростає. Серед осіб, які за хворіли протягом останнього десятиліття, щеплені діти становлять 70-80%.

У перші дні гарячкового періоду діагноз кору поставити важко, а саме в цей період хворий найбільш активно виділяє збудника. Коли з'являється висип і діагноз встановити не складно, виділення збудника різко зменшується і на 3-4-ту добу періоду висипань хворий вже не становить небезпеку для оточуючих. Іншими словами, коли хворий є небезпечним джерелом збудника, діагностика утруднена, а коли можна поставити діагноз, хворий перестає виділяти збудника і вже немає потреби ізолювати його. Важливою є диференційна діагностика кору і краснухи. Розроблено серологічну діагностику кору, але для постановки високо специфічної реакції гальмування гемаглютинації потрібні еритроцити мавп, що значно лімітує її використання в практиці. Доступною є РНГА і ІФА, але за наявності значної кількості хворих дослідження парних сироваток крові також створює певні труднощі.

Протиепідемічні заходи: госпіталізації підлягають хворі з важким перебігом, особливо з ускладненнями. Посилають термінове повідомлення про всі випадки кору. Хворий заразний до 4 дня від початку висипань за наявності пневмонії – до 10 дня. У дитячих колективах, щеплених ЖКВ, термін карантину становить 17 днів, а в колективах, у яких хоча б частина дітей отримала імуноглобулін, карантин продовжується до 21 дня. У колективі, де виявлено хворого, забезпечують медичне спостереження за дітьми, які спілкувалися з хворим.

В осередках інфекції дітей, яких не щепили ЖКВ, якщо немає протипоказів – терміново вакцинують, за наявності протипоказів вводять імуноглобулін. Імуноглобулін можна вводити в інкубаційному і на початку продромального періоду, не пізніше 3-10 дня від контакту.

Оскільки вірус термолабільний і протягом кількох годин руйнується при кімнатній температурі, то потрапляння його на предмети побуту, одяг практичного значення не мають (дезінфекції не потрібно). Передача через слюзи, сечу не відбувається.

Специфічна планова профілактика: щеплення живою вакциною проти кору Смородинцева (високо імуногенний штам вірусу) всю країну забезпечувало успішною імунізацією, після 1970 р. почали застосовувати вакцинний штам «Ленінград-16» (Л-16). Епідеміологічні спостереження засвідчили, що захисний титр антитіл значно знижується протягом 5-7 років, тому одноразового щеплення недостатньо, згідно нового календаря, щеплення проти кору проводять у 12 місяців, ревакцинацію – в 6 років разом з краснухою, та епідепаротитом.

3.5 Краснуха

Краснуха – антропонозна вірусна гостра інфекція, яка характеризується дрібноплямистою екзантемою, генералізованою лімфаденопатією, помірною інтоксикацією і ураженням плода у вагітних.

Збудник краснухи – РНК-вмісний вірус родини *Togaviridae*, роду *Rubivirus*. Вірус патогенний для деяких видів мавп. На відміну від інших тогавірусів має нейрамінідазу, а також гемаглютинін і гемолізін. Не стійкий у зовнішньому середовищі. Швидко руйнується під дією УФО, органічних розчинників, формаліну, дезінфіційних середників, швидко гине за температури 37°C (4хв.) і кип'ятінні (2 хв.).

В США у 1964-1965 рр. виникла епідемія краснухи під час якої перехворіло понад 12 млн. людей. Після неї зареєстровано близько 20 тис. мертворождалих дітей і таку ж кількість новонароджених з дефектами розвитку. Згадана епідемія завдала астрономічних економічних збитків.

Краснуха – це захворювання, що уражає, в основному, дітей. У випадку зараження дорослих захворювання частіше має легкий перебіг. У заражених вагітних жінок, особливо у I триместрі вагітності, вірус краснухи через плаценту може потрапляти у кровотік плода, викликаючи *тератогенну дію*. На-

роджуються діти з різними дефектами розвитку органів. Джерелом збудника – є хворі краснухою, яка перебігає в маніфестній або скритій формі. Інкубаційний період триває від 15 до 24 днів. Вірус виділяється за кілька днів до появи висипу аерозольним шляхом, а також впродовж ще 5 днів з моменту висипань. Імунітет після перенесеної інфекції зберігається декілька років.

Протиепідемічні заходи є обмежувальними. Хворих дітей ізолюють вдома і допускають в дитячі колективи не раніше 6-го дня з моменту висипань. В дитячому колективі вводять карантин на 21 день після ізоляції останнього хворого. У зв'язку з тим, що у дітей, які спілкувалися з хворим, вірус виявляють у слизу верхніх дихальних шляхів з 11-го по 21-ий день, вони можуть відвідувати дитячі колективи до 10-го дня, а з 11-го по 21-ий день їх ізолюють у домашніх умовах. Оскільки вірус нестійкий в умовах кімнатної температури, то у приміщеннях дитячих колективів проводять звичайне вологе прибирання.

Наявність ймовірних даних про зараження вагітної жінки краснухою в першому триместрі після зачаття у всіх країнах є абсолютним показанням для аборту. Можна проводити обстеження на наявність вірусу або антитіл до вірусу краснухи при наявності гарячкових захворювань у вагітних, які були в контакті з хворими на краснуху.

Специфічна профілактика проводиться живою вакциною проти краснухи в 12 міс. разом з вакциною проти кору і епідемічного паротиту, ревакцинація в 6 років, в 15 років – тільки дівчатам.

3.6 Паротитна інфекція

Паротитна інфекція або *епідемічний паротит* – антропонозна вірусна хвороба, яка характеризується лихоманкою, загальною інтоксикацією, ураженням слинних залоз, іноді інших залозистих органів (підшлункової, щитоподібної, молочної, яйників, тестикул), нервової системи.

Збудник РНК-вмісний вірус, рід *Paramyxoviridae*. Вірус паротиту вперше виділений в 1934 році. Клінічне захворювання характеризується ураженням привушних та інших слинних залоз, іноді статевих залоз, підшлункової залози, нервової системи. Інкубаційний період 12-26 днів (в середньому 18 днів). Популяція вірусу паротиту однорідна за антигенною структурою, але не однорідна за вірулентністю. Первинна репродукція вірусу відбувається у клітинах епітелію респіраторного тракту звідки проникає у кров, слинні та інші залози зовнішньої секреції. Маніфестні форми складають 70%, у третини хворих епідемічний паротит перебігає безсимптомно. Захворювання призводить до розвитку стійкого імунітету. Повторні випадки зустрічаються зрідка (1,5-3,0 % випадків).

Джерело інфекції – хвора людина з останніх днів інкубаційного періоду до перших днів хвороби.

Вірус виділяється зі слиною аерозольним шляхом (краплинна передача).

Епідемічний паротит вважається *дитячою* інфекцією. Хлопчики хворіють в 1,5 рази частіше, ніж дівчата. Але в 20 років і старше спостерігається

порівняне збільшення захворювань серед жінок (контакти з дітьми) і серед дорослих.

Протиепідемічні заходи: ізоляція хворого на 10 днів від початку захворювання. Організованих дітей до 10 років, які не хворіли на епідемічний паротит і були в контакті з хворим, ізолюють на 21 день. Дезінфекцію в осередку не проводять.

Вакцинація ЖПВ у 12 місяців одночасно з вакцинацією проти краснухи і кору. Ревакцинація у 6 років, у 15 років – хлопцям. Застосовується асоційована вакцина проти паротиту, кору, краснухи, а також моновакцина. Зниження захворюваності настає при обсязі щепленнями 30% дітей у віці 1-14 років, але цього недостатньо для тривалого епідемічного благополуччя.

3.7 Вітряна віспа

Вітряна віспа (вітрянка) – оперізувальний лишай – це антропонозна вірусна інфекція, яка характеризується гарячкою, інтоксикацією, плямисто-везикульозною екзантемою на шкірі і слизових, ураженням нервових гангліїв і висипом за ходом міжреберних та інших нервів.

Вітряна віспа одна з найпоширеніших інфекцій, що уражає переважно дітей в наслідок інтенсивного краплинного механізму передачі. За рівнем захворюваності вона поступається лише грипу та іншим гострим респіраторним вірусним інфекціям. В Україні щороку реєструють від 103000 до 200000 випадків.

Вітряна віспа відноситься до групи герпесвірусних інфекцій.

Збудником є вірус вітряної віспи та оперізувального герпесу (*Varicella-zoster virus, VZV*), або герпесвірус людини 3 типу (ГВЛ-3). Цей ДНК-вірус нестійкий поза організмом людини, швидко гине від дезінфекційних засобів, а також під дією температури понад 60 °С. Вчені вважають оперізувальний лишай другою стадією, рецидивом вітряної віспи.

Інкубаційний період – від 4-17 днів, до 21 дня.

Джерелом збудника є хвора на вітряну віспу людина. *Період заразливості* – від останнього дня інкубаційного періоду до 5 днів після появи останнього свіжого елемента висипу (у випадку оперізувального лишая – 8 днів). Кірочки, що відпадають, не мають значення для передачі інфекції. Хворі на оперізувальний лишай можуть бути додатковим джерелом інфекції. В шкірних елементах хворого на оперізувальний лишай виявляються колонії збудника, як і під час вітряної віспи. Можливий безсимптомний перебіг інфекції. Сприйнятливість дуже висока, бувають спалахи. Імунітет напружений, зберігається все життя, якщо ослабне – виникає рецидив – оперізувальний лишай.

Вітряна віспа належить до тих небагатьох інфекційних захворювань, при яких в окремих випадках можливе поширення інфекції за межі приміщення, де перебуває джерело збудника інфекції: це трапляється в лікарнях, закритих дитячих закладах. Сприйнятливість населення до вітряної віспи становить 90–95%. Захворюваність складає 600-900 на 100 тис. населення, особливо в містах. Періодичність підйомів захворюваності через кожні 2, 3, 5, 7

років, 20-22 років (великі цикли). Є сезонні підйоми в осінній період (дитячі садки, школи) і навесні (перепади температури, зниження імунітету). Госпіталізація проводиться за клінічними показами.

Перебіг вітряної віспи здебільшого легкий. Специфічні ускладнення (менінгоенцефаліт, пневмонія) трапляються рідко. Однак після перенесеної інфекції збудник, без будь-яких клінічних проявів, може роками зберігатися в організмі та провокувати у старшому віці інші захворювання – оперізувальний герпес, який можна розглядати як пізній рецидив.

Ускладнення можуть бути і внаслідок приєднання бактеріальної інфекції:

- запалення верхніх дихальних шляхів – ларинготрахеобронхіт, пневмонія;
- ураження нервової системи – енцефаліт, менінгоенцефаліт, мієліт, параліч лицьового нерва;
- бактеріальні ускладнення – бульозна стрептодермія, флегмона, абсцес, імпетиго, лімфаденіт, стоматит, кон'юнктивіт, кератит, сепсис;
- розлади внутрішніх органів.

У 1 із 50 випадків захворювання на вітряну віспу бувають ускладнення, серед яких найбільш тяжкими є пневмонія та енцефаліт. Частота енцефаліту, який переважно проявляється церебральною атаксією, становить близько 1 на 4000 випадків вітряної віспи.

Хворих на вітряну віспу ізолюють вдома від дитячого колективу до 5 дня з моменту появи останнього елемента екзантеми. Дезінфекція не проводиться (вологе прибирання, часте провітрювання). Роз'єднання дітей до 7 років, які спілкувалися з хворим, здійснюється протягом 21 дня з моменту спілкування. У разі встановлення точної дати спілкування дітей допускають в дитячі заклади протягом 10 днів інкубації і роз'єднують з 11-го по 21-ий день інкубації. Хворих на оперізувальний лишай слід ізолювати від дітей, які не хворіли на вітряну віспу. Контактним дітям, які не хворіли на вітрянку, можна вводити нормальний людський імуноглобулін, але в перші 3 дні після контакту.

Лікування вітряної віспи полягає у дотриманні постільного режиму протягом усього періоду висипання, запобіганні вторинній інфекції. Рот треба полоскати дезінфекційним засобом. За показаннями застосовують симптоматичні засоби: анальгетики, жарознижувальні, здійснюють детоксикацію. У разі тяжких форм недуги та розвитку гнійних ускладнень призначають антибіотики.

Після одужання рекомендують провести період реконвалесценції (10-14 днів) удома. Вітряна віспа частково знижує імунітет, у зв'язку з чим можливий розвиток захворювань бактеріальної природи.

Профілактика вітряної віспи. Відповідно до розділу III «Рекомендовані щеплення» наказу МОЗ України від 16.09.2011 № 595 «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів (із змінами, внесеними наказами МОЗ від 11.08.2014 № 551, від 26.09.2016 № 996, від 18.05.2018 № 947, від 23.04.2019 № 958) з метою профілактики вітряної віспи насамперед вакцинують такі групи:

- здорові діти, які досягли 12-місячного віку і не хворіли на вітряну віспу;
- діти під час вступу до дитячого дошкільного закладу та школи, які раніше не хворіли на вітряну віспу;
- працівники охорони здоров'я та освіти, які мають високий ризик інфікування і не хворіли на вітряну віспу.

Крім того, діти й дорослі можуть власним коштом робити щеплення проти вітряної віспи вакциною «Варілрикс», що зареєстрована в Україні.

Позитивним є досвід вакцинації у США, де протягом п'яти років (1995-1999) знижено захворюваність на вітряну віспу на 80%. Створений імунітет після щеплення вакциною достатньо тривалий. За результатами досліджень в США та Японії, післявакцинальний імунітет залишається напруженим 20 років після щеплення.

Вакцинація дітей проти вітряної віспи є в календарях щеплень Німеччини, Італії, Іспанії, Франції, Японії, країн Південної Америки, Канади, Австралії, Південної Кореї, Тайваню та інших країн Тихоокеанського регіону.

3.8 Коронавірусна хвороба

Коронавірусна хвороба 2019 (англ. *coronavirus disease 2019*, аббревіатура COVID-19 затверджена як офіційна скорочена назва) - інфекційна хвороба, яка вперше виявлена у людини в грудні 2019 року в м. Ухань, Центральний Китай. Хвороба почалася як спалах, що розвинувся у пандемію. Причиною хвороби став коронавірус SARS-CoV-2, циркуляція якого в людській популяції до грудня 2019 року була невідомою.

Пандемію цієї хвороби Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визнала надзвичайною ситуацією в галузі міжнародної охорони здоров'я та внесла заходи з боротьби проти неї до тимчасових рекомендацій згідно з Міжнародними медико-санітарними правилами 2005 р. ВООЗ затвердила офіційну назву «коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19)».

5 травня 2023 року ВООЗ оголосила, що наразі коронавірусна хвороба 2019 є встановленою та постійною проблемою суспільної охорони здоров'я, яка більше не є надзвичайною ситуацією в галузі охорони здоров'я міжнародного значення. За час пандемії у світі захворіло 687,69 млн людей. Понад 6,8 млн померли, одужало 660 млн. осіб.

Епідеміологічні особливості. Після роботи у лютому 2021 р. місії ВООЗ до Китаю з питань вивчення можливого джерела появи SARS-CoV-2 у людській популяції, до якої входило 14 експертів із 10 країн, заявлено, що висливання вірусу з біологічної лабораторії в Ухані є «надзвичайно мало ймовірним», і швидше за все, він скочив до людини від тваринного джерела, тому розглядається кілька теорій того, як хвороба вперше потрапила до людей. Повідомлено, що віруси, які зберігаються в уханській лабораторії та інших подібних лабораторіях в інших місцях, генетично занадто відрізняються від вірусу SARS-CoV-2, щоб бути його ймовірними родоначальниками. Експерти

вважають, що інтродукція через посередника-хазяїна є найімовірнішим шляхом, який потребуватиме додаткових досліджень. Вважається, що цей коронавірус виник у кажанів, перш ніж передаватися людям через інші види диких тварин, таких, як панголіни чи бамбукові щури, що вважаються екзотичними делікатесами у Китаї. Команда ВООЗ не підтримала тверджень уряду Китаю, що вірус вперше з'явився в зовсім іншій країні, позиціонуючи Італію, Індію та США як можливих кандидатів, але не виключила того, що заморожені продукти могли допомогти поширенню цього коронавірусу по всьому світу, що потребує подальшого ґрунтовного вивчення. Американський уряд заявив, що не прийме висновки ВООЗ, не перевіривши їх самостійно. Також існує думка, що цей коронавірус було створено штучно, а згодом спеціально піддано молекулярній обробці аби він виглядав так, ніби еволюціонував природно від кажанів.

Первинним джерелом і резервуаром інфекції підозрюються кажани, змії та ще невідомі тварини, від яких збудник потрапив поки що нез'ясованим шляхом до людей. Так є інформація про панголінів як можливе джерело. Вони вживаються в їжу в Китаї. Однак це припущення піддано дискусії. За аналогією з іншими зоонозними коронавірусними хворобами, як то тяжкий гострий респіраторний синдром (SARS/ТГРС) чи близькосхідний коронавірусний респіраторний синдром (БКРС) припускається, що передача можлива від тварин до людини через безпосередній близький контакт із живою твариною або через певні продукти, зокрема верблюже молоко, як це дискутується при БКРС. Це відбулося ймовірно на ринку тварин і морепродуктів в Ухані, хоча деякі китайські науковці це спростовують. Дані свідчать про те, що людина, заражена SARS-CoV-2, може заразити інших ссавців, включаючи собак, котів і норок. Однак залишається нез'ясованим, чи будуть ці заражені ссавці джерелом для стійкої передачі людям. Подальші дослідження показали, що норки часто інфікуються в результаті контакту з інфікованими людьми і можуть бути резервуаром SARS-CoV-2, передаючи вірус один одному і людині. Інфікована людина далі може передавати цей вірус у популяції. Данія, Нідерланди, Швеція, Іспанія, Італія та Сполучені Штати Америки повідомили ВООЗ про виявлення SARS-CoV-2 у вирощуваних норках. Люди у перебігу пандемії є повноцінним джерелом і резервуаром коронавірусної хвороби 2019. У листопаді 2020 р. було зареєстровано 349 випадків серед людей, пов'язаних із вирощуванням норок, що було більше порівняно з 200 випадками у жовтні 2020 р. З червня 2020 р. загалом 644 людини, пов'язані з вирощуванням норок, дали позитивні результати в ПЛР. Крім того, зафіксовано щонайменше 338 випадків серед людей, які працювали із шкурками норок, на шести заводах і двох невеликих підприємствах, що свідчить про те, що існує підвищений ризик зараження у людей, які займаються землеробством, вибракуванням та обробкою норок. Станом на 1 грудня 2020 р. постраждало 289 норкових ферм, що становить приблизно 20 % усіх норкових ферм Данії.

Механізм і фактор передачі. Встановлено, що SARS-CoV-2 інтенсивно поширюється в людській популяції без залучення тваринного джерела прак-

тично виключно від людини до людини як антропоноз за допомогою повітряно-крапельного механізму передачі вірусу через аерозольні, переважно великодисперсні (> 5 мкм), виділення з дихальних шляхів, які швидко падають на землю через силу тяжіння, як правило, в межах 1-2 метрів від людини-джерела. Також існує думка, що передача можлива через дрібнодисперсні аерозолі (≤ 5 мкм), які швидко випаровуються у повітрі, залишаючи після себе ядра аерозолу, що є досить маленькими та легкими, щоб залишитися суспендованими у повітрі годинами (аналогічно пилу), що дає гіпотетично можливість зараження в приміщенні навіть вже за відсутності джерела інфекції, однак це дискутується. Потрібні подальші дослідження, щоб визначити, чи можна виявити життєздатний SARS-CoV-2 у зразках повітря з помешкань, де не виконуються ніякі медичні процедури, що генерують аерозолі та яку роль дрібнодисперсні аерозолі можуть грати в передачі SARS-CoV-2.

Показано, що реплікація SARS-CoV-2 у людини досить тривала, корелює з тяжкістю захворювання і навіть на 20-й день хвороби може бути активною. В аерозолізованій формі виживає понад 3 години в експериментальних умовах, але це механічне утворення аерозолів навряд чи імітує справжній клінічний сценарій. Серії випадків, в яких були оцінені тісні контакти з пацієнтами з підтвердженим COVID-19, повідомляють, що зараження відбулося лише у близько 5 % контактів. Однак навіть ця низька швидкість не розподіляється рівномірно серед близьких контактів, а змінюється залежно від тривалості та інтенсивності контакту. Ризик найвищий серед членів домогосподарств, у яких швидкість передачі становить від 10 % до 40 %. Тісний, але менш стійкий контакт, наприклад, обмін їжею, дає близько 7 %, тоді як передача між людьми під час покупок у магазинах – 0,6 %. Люди, заражені SARS-CoV-2, можуть виробляти як великодисперсні аерозолі (краплі), так і дрібнодисперсні аерозолі, але більшість цих виділень не заражають інших людей. Ця закономірність здається стосується тільки тих респіраторних виділень, які швидше падають на землю у вузькому радіусі від зараженої людини, і не тих дрібнодисперсних аерозолів із вірусами, що залишаються суспендованими годинами у повітрі на рівні обличчя, де їх може вдихнути будь-хто. Винятком може стати тривале потрапляння інфікованої людини в погано провітрюване приміщення, що дозволяє інакше накопичувати незначну кількість аерозолів, що містять віруси. На користь дрібноаерозольної передачі начебто свідчать задокументовані випадки спалахів серед учасників хору, відвідувачів ресторанів та офісних працівників, які перебували в закритих приміщеннях. Однак, виходячи із загальновідомої передачі SARS-CoV-2, ці випадки є швидше винятком, ніж правилом. Крім того, важко визначити заднім числом усі потенційні взаємодії між людьми, які могли статися до, під час та безпосередньо після цих контактів. Не можна недооцінювати потенційну здатність коронавірусів широко та швидко поширюватися серед груп у закритих середовищах за допомогою декількох шляхів: на основі експериментів, що використовували мічені фаги, показано, що віруси можуть поширюватися від однієї забрудненої коронавірусами дверної ручки або від забруднених рук лише однієї зара-

женої людини до здорових людей і обладнання в усій офісній будівлі впродовж кількох годин.

Кількість людей, яких заражає одна хвора на коронавірусну хворобу 2019 людина, оцінюється від 2 до 3. Так само відбувається під час грипу й це зовсім відрізняється від тих хвороб, де йде поширення через дрібнодисперсні аерозолі, зокрема як і у випадку кору, де кількість заражених близька до 18. Враховуючи, що більшість хворих із коронавірусною хворобою 2019 заразні близько 1 тижня, кількість заражень від 2 до 3 є досить невеликою, враховуючи велику кількість контактів, які більшість людей мають за звичайних обставин життя впродовж 7 днів. Або кількість SARS-CoV-2, необхідна для спричинення хвороби, значно більша, ніж при кору, або дрібнодисперсні аерозолі не є домінуючим шляхом передачі. Наявні на даний момент дані рандомізованих досліджень і мета-аналізів свідчать про те, що передача на основі дрібнодисперсних аерозолів все-таки не є переважним шляхом передачі SARS-CoV-2.

Аерозолі, що утворюються під час стискання грудної клітки та спробах вентиляції у пацієнтів із зупинкою серця, можуть призвести до зараження збудниками повітряно-крапельних інфекцій, в тому числі й SARS-CoV-2. Відповідно, тимчасові міжнародні вказівки з реанімації обмежили базове забезпечення життєдіяльності рятувальниками непрофесіоналами лише стисненням грудної клітки та використанням автоматизованого зовнішнього дефібрлятора під час пандемії коронавірусної хвороби 2019.

Ступінь активності цього механізму визначається як в'ялий, не такий активний як під час грипу. Потужним джерелом інфекції стали діти, у яких переважає безсимптомна форма. Індекс контагіозності доходить до 50 %, тоді як при кору досягає 95 %. Для оцінки контагіозності епідеміологи використовують математичні формули з чіткими та прийнятними припущеннями для обчислення показника заразливості. З цією метою обчислюється «базовий показник відтворення» (R_0), і він вказує на очікувану кількість випадків, які безпосередньо заражаються від одного джерела інфекції в популяції (при тому, що до цієї хвороби, як вважається, мають бути чутливі всі). При SARS/ТГРС та БКРС цей показник приблизно дорівнює 2, що вказує на те, що кожна заражена людина може ефективно заразити в середньому двох людей при близькому контакті. Проведені дослідження показують, що активна передача коронавірусу майже в половині випадків обумовлена безсимптомними поширювачами. З появою варіанту «Омікрон» індекс контагіозності збільшився, проте не досягає такого рівня як при кору.

Виявлені показники летальності - 1,0 % серед дорослих у віці 50-59 років, 3,5 % серед 60-69 років, 12,8 % серед 70-79 років і 20,2 % серед 80 років і старше. Серед тяжкохворих, як повідомляється, летальність досягає 50 % серед дорослих у віці 40-49 років і 87,5-100 % серед тих, хто старше 70 років. Точний рівень загальної летальності в світі невідомий - хоча деякі моделі, що містять легкі та безсимптомні випадки, оцінюють його у 0,5-1 %.

Не виключається можливість зараження через потрапляння аерозолів на кон'юнктиви, хоча ймовірним отут є зараження внаслідок торкання пальцями до повік, які забруднили виділення від хворого, або потирання їх, а потім не-свідоме перенесення вірусу забрудненими пальцями до губ і надалі вдихання у дихальні шляхи.

Виявлено, що більші концентрації вірусу у підтверджених випадках виділяються з дихальних шляхів на ранніх стадіях захворювання, а з перебігом хвороби концентрація вірусу різко знижується. Передачі сприяє тривалий тісний контакт із хворим в одному приміщенні, відстань до 1-2 м. Факторами передачі можуть бути харчові продукти та предмети побуту, що контаміновані (забруднені) SARS-CoV-2. Наразі не виявлено доказів того, що SARS-CoV-2 може передаватися іншими механізмами передачі інфекції через сечу, кал, кров, грудне молоко. Проте не виключається трансплацентарна передача вірусу від матері до плода через білок.

Сприйнятливість та фактори ризику. Поки що достеменно не визначено ступінь сприйнятливості. Досліджується питання того, чи захищають від коронавірусної хвороби 2019 антитіла до людських коронавірусів, які є у 80 % людей у світі. Виявлено, що Т-клітини перехресно-реактивної пам'яті, які з'являються у людей через захворювання протягом життя неззоозними коронавірусними інфекціями, здатні певною мірою захистити тих осіб, що контактували з хворими на підтверджену коронавірусну хворобу 2019. Найуразливішим контингентом наразі вважаються курці, у них за результатами численних проведених метааналізів передбачається частий тяжкий перебіг; особи чоловічої статі, люди азійської етногрупи, похилого віку й особи з тяжкими фоновими хворобами (цукровий діабет, есенціальна артеріальна гіпертензія тощо) і значними зрушеннями в імунній системі, люди старші 60-65 років. Завданням профілактики є захист людей з цих категорії ризику, адже їх кількість досягає багатьох сотень мільйонів осіб на Землі. Великий ризик мають медичні працівники, особливо лікарі, що безпосередньо і тривалий час контактують із хворими, в них він у 8 разів більший, ніж у звичайного населення. Виявлено часте внутрішньолікарняне інфікування як медичних працівників, так і пацієнтів, які перебували з іншими респіраторними захворюваннями в лікарні. Тривалість імунітету після перенесеної хвороби невідома. ВООЗ виступила із заявою, що хоча уряди деяких країн припускають, що виявлення антитіл до SARS-CoV-2 може послужити основою для «імунного паспорта» або «сертифіката відсутності ризику», наразі немає доказів того, що люди, які одужали від коронавірусної хвороби 2019 і мають антитіла до коронавірусу, захищені від повторної інфекції.

Розглядаються фактори, що можуть сприяти зараженню і тяжкості клінічного перебігу коронавірусної хвороби 2019. Зокрема досліджується вплив у різних країнах вакцинації людей БЦЖ на зменшення рівня захворюваності та летальності, різних факторів довкілля на летальність. Зокрема проведено дослідження порівняння між картографічним рівнем забруднення повітря оксидом азоту (NO₂) в тропосфері регіонів і рівнем летальності від коронавірус-

ної хвороби 2019 там. Результати застосування просторового аналізу показали, що із 4443 випадків смертей 3487 (78 %) були у п'яти регіонах, розташованих на півночі Італії та центральній Іспанії. Крім того, в тих самих п'яти регіонах спостерігаються найвищі концентрації NO₂ у поєднанні із сталими низхідними потоками повітря, що запобігає ефективному розпорошенню забруднення повітря. Отримані результати на думку автора свідчать про те, що тривалий вплив NO₂ може бути одним із найважливіших факторів високого рівня смертей від COVID-19 у цих регіонах та, можливо, у всьому світі. Дослідження, проведені в Китаї, не показали зв'язку температури довкілля з кількістю захворілих, робиться висновок, що немає жодних доказів того, що кількість випадків COVID-19 може знизитися, коли погода стане теплішою. Дослідження іранських науковців виявило, що наростання випадків захворювання відбувається швидко в густонаселених районах при слабкому вітрі, високій вологості та низькому рівні сонячного опромінення. Дослідження турецьких науковців також свідчать про роль вітру та температурних показників у збільшенні захворюваності в 9-ти містах Туреччини. Підозрюється, що повсюдно поширений забруднювач повітря твердими частками, який називається PM_{2.5}, може бути учасником природного відбору вірусу SARS-CoV-2 з подальшою появою його варіантів.

Метааналіз даних серед жінок репродуктивного віку виявив, що відносно грипу порівняно з коронавірусною хворобою 2019 вагітність пов'язана із семикратно більшим ризиком госпіталізації, проте меншим ризиком потрапляння до відділення інтенсивної терапії та меншим ризиком смерті. Загальна кількість померлих вагітних від коронавірусної хвороби 2019 є малою. Клінічні особливості перебігу коронавірусної хвороби у вагітних включають гарячку та кашель, проте значно рідше, ніж у хворих невагітних жінок. Ятрогенні передчасні пологи є основним несприятливим акушерським результатом. Поточні дані не свідчать про можливість вертикальної передачі коронавірусу в третьому триместрі вагітності.

Науковці британського Центру вірусних досліджень Університету Глазго провели дослідження і пояснили, чому частина населення планети може виявитися несприйнятливою до коронавірусної хвороби 2019. На їхню думку, за це відповідає мутація в гені OAS1. Внутрішньоклітинний противірусний захист може не тільки створювати природний імунітет до SARS-CoV-2, але і пригнічувати реплікацію вірусів, тобто знижувати тяжкість захворювання. На основі скринінгу експресії генів, стимульованих інтерфероном, виявлено, що OAS1 через РНКазу L сильно інгібує SARS-CoV-2. Йдеться про пренілірований ген, до білку якого приєднана одна молекула жиру. У госпіталізованих пацієнтів експресія пренілірованого OAS1 асоціювалася із захистом від тяжкого перебігу хвороби, що свідчить про те, що цей противірусний захист є основним компонентом захисної противірусної відповіді. Якщо ж OAS1 не є пренілірованим, то він фактично не реагує на SARS-CoV-2 і не може надіслати сигнали імунній системі.

Клінічні прояви. Наразі виділяють наступні клінічні варіанти перебігу захворювання:

- неускладнені випадки з наявністю неспецифічних симптомів (легкий перебіг);
- пневмонія без дихальної недостатності (середньотяжкий перебіг);
- пневмонія з ознаками дихальної недостатності (тяжкий перебіг);
- критичне захворювання, яке включає появи:
 - гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС);
 - поліорганної недостатності;
 - тромботичних проявів;
 - сепсису;
 - септичного шоку.

Клінічна діагностика. Оцінка неспроможності органів (SOFA) коливається в межах від 0 до 24 і включає бали, пов'язані з 6 системами організму:

- дихальна (гіпоксемія, визначена низьким рівнем PaO_2 / FiO_2);
- згортання крові (низький рівень тромбоцитів);
- печінка (поява жовтяниці, високий рівень білірубіну);
- серцево-судинна (артеріальна гіпотензія);
- центральна нервова система (низький рівень свідомості, визначений за шкалою Глазго);
- ниркова (знижений діурез або високий вміст креатиніну).
- Синдром визначається збільшенням послідовної оцінки SOFA на ≥ 2 бали.

Інструментальна діагностика. Для діагностики атипової пневмонії при коронавірусній хворобі 2019 проводиться рентгенографія легень та комп'ютерна томографія (КТ).

Рентгенографія є доступним методом, адже навіть у лежачого пацієнта її можна зробити за допомогою переносного рентгенівського апарату. Але вона часто не показує зміни у хворих із нетяжкою пневмонією. На рентгенологічних знімках у самих тяжких випадках відзначається двосторонні рентгенологічні затемнення в обох легенях, що демонструється появою світлого забарвлення на тлі притаманній рентгенологічній картині нормальній темній паренхіми легень.

КТ грудної клітки показує двостороннє ураження (рис. 3.1). Відзначаються вогнища ущільнення паренхіми типу «матового скла». Цей метод дає можливість визначення кількісного ураження паренхіми легень у відсотках. КТ-контроль у тих хворих, в яких було діагностовано пневмонію на початку хвороби, слід проводити не раніше ніж за 2-3 місяці. Навіть тоді у частини хворих спостерігаються зміни по типу «матового скла», характерні для гострої пневмонії.

Через технічну складність проведення рентгенографії та КТ у хворих, що знаходяться на штучній вентиляції легень, рекомендується для контролю стану легень застосовувати ультразвукову діагностику (УЗД) за допомогою переносних апаратів, яка до цього в діагностиці ураження легень у рутинній

клінічній практиці використовувалася нечасто через застосування рентгенографії та КТ. Наявність переважно підплевральних уражень дає перевагу використанню УЗД.

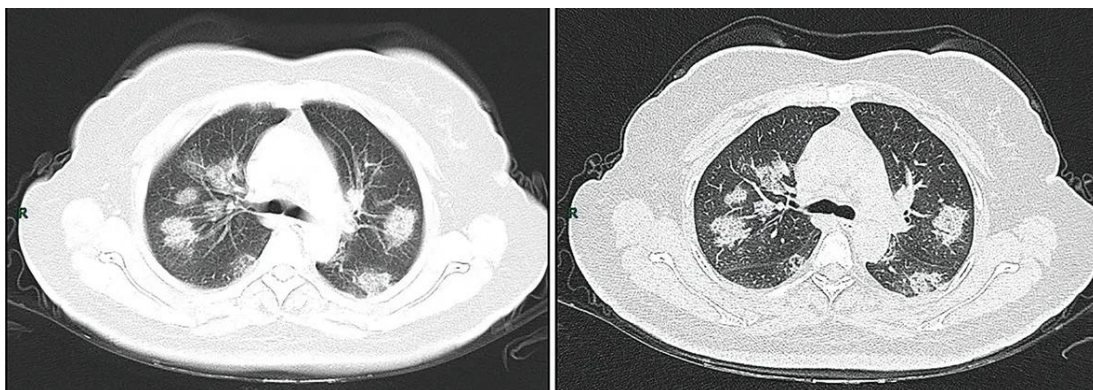


Рисунок 3.1 – Комп'ютерна томографія (КТ) легень у хворі на COVID-19:

вліво (тонкі зрізи КТ) і вправо (КТ з високою роздільною здатністю) показали множинні вогнища пневмонії (неправильної форми білі тіні) в обох легенях на тлі загального невеликого ущільнення паренхіми легенів і порушення цілісності міжчасткових перегородок

Загальнолабораторна діагностика. Перелік діагностичних обстежень при госпіталізації в Україні включає обов'язкову ЕКГ, клінічний аналіз крові, клінічний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, визначення рівня глюкози крові.

У госпіталізованих пацієнтів із пневмонією відмічено лейкопенію або лейкоцитоз, лімфопенію, тромбоцитопенію, підвищену активність аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ). У пацієнтів, які перебували на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії, додатково відзначалися відхилення в лабораторних показниках, які можуть бути обумовлені розвитком клітинного імунодефіциту, активацією коагуляції, пошкодженням міокарда, порушенням функції печінки і нирок. Виявлено статистично достовірне збільшення кількості нейтрофілів із прогресивною лімфопенією, підвищення рівня D-димеру як маркеру легеневих тромбозів, сечовини і креатиніну сироватки крові, прокальцитоніну (поліпептиду, який є неактивним попередником кальцитоніну), С-реактивного білка, який є чітким маркером тяжкості перебігу коронавірусної хвороби 2019 (його рівні вище 100 мкг/мл при будь-якому захворюванні є ознакою запалення та пов'язані з поганим прогнозом захворювання), і феритину, інтерлейкінів 6, 8 і 10. Проте є дослідження, що припускають менше значення використання рівнів D-димеру для виключення легеневих тромбозів серед пацієнтів, госпіталізованих із коронавірусною хворобою 2019, чи їх обмежену клінічну користь.

Специфічна лабораторна діагностика. Вірусні тампони для взяття матеріалу з дихальних шляхів у хворого на коронавірусну хворобу 2019.

Полімеразна ланцюгова реакція і методи отримання матеріалу для неї – відбираються зразки з верхніх і нижніх дихальних шляхів для тестування на SARS-CoV-2 за допомогою ПЛР, яка є одним із видів тестів на ампліфікацію нуклеїнових кислот (Nucleic acid amplification tests або NAAT). Матеріал для дослідження відбирають медичні працівники, одягнені в засоби індивідуального захисту. Виявлення РНК SARS-CoV-2 проводиться всім пацієнтам з підозрою на коронавірусну хворобу 2019, а також контактним особам. Для дослідження береться матеріал, отриманий при взятті мазка з носоглотки (щонайменше на глибину 3 см у носових ходах) і ротоглотки, промивні води бронхів, отримані під час фібробронхоскопії (бронхоальвеолярний лаваж), ендотрахеальний, назофарингеальний аспірат, мокротиння. Від пацієнтів із механічною вентиляцією легень можна збирати тільки зразки виділень із нижніх дихальних шляхів. Під час збирання зразків матеріалу з верхніх дихальних шляхів використовуються вірусні тампони та вірусні транспортні носії. Не слід під час взяття мазка торкатися ніздрів або мигдаликів. У пацієнта з підозрою на коронавірусну хворобу 2019, особливо з пневмонією або тяжкими респіраторними проявами, один зразок із верхніх дихальних шляхів є недостатнім, і рекомендується взяття додаткових зразків із верхніх дихальних і з нижніх дихальних шляхів, останнім надається перевага. Один позитивний тест підтверджується другим тестом ПЛР, який визначає інший ген SARS-CoV-2. Одиначний негативний тест на виявлення SARS-CoV-2 (особливо, якщо це зразок із верхніх дихальних шляхів) або позитивний результат дослідження щодо виявлення іншого респіраторного збудника не виключає коронавірусної хвороби 2019. Якщо існує обґрунтована підозра на інфікування, слід перевірити інший зразок за допомогою первинного та вторинного ПЛР. Виявлення РНК за допомогою ПЛР не обов'язково свідчить про те, що він зберігає здатність до реплікації чи спричинити надалі хворобу.

Взяття мазка з носоглотки для проведення ПЛР. У госпіталізованих пацієнтів з підтвердженою коронавірусною хворобою 2019 необхідно повторно взяти зразки з верхніх та нижніх дихальних шляхів для визначення змін кількості коронавірусу. Забір зразків має проводитися щонайменше кожні 2-4 дні, поки у пацієнта, що клінічно одужав, не буде досягнуто інтервал не менше 24 годин між двома наступними один за одним негативними результатами (обидва зразки з верхніх дихальних шляхів і з нижніх дихальних шляхів, за умови, якщо обидва були зібрані). Всі зразки слід зберігати за температури 2-8 °С до 48 годин після збору. Для обробки та доставки через 48 годин рекомендується зберігання зразків при температурі – 70 °С. Дослідження слід проводити щонайменше у боксах біологічної безпеки II класу. Лабораторії проводять тестування на ПЛР щодо SARS-CoV-2 самостійно та у співпраці зі спеціалізованими лабораторіями у випадках неоднозначних чи сумнівних результатів. Робити забір зразків крові, сечі та випорожнень для проведення обстеження хворого на SARS-CoV-2 методом ПЛР не рекомендується.

З міркувань біологічної безпеки не рекомендується проводити виділення SARS-CoV-2 на культурах клітин у звичайних лабораторіях. Це дослідження можливо проводити лише у боксах біологічної безпеки II класу.

Профілактика. Активний епідеміологічний пошук випадків здійснюється шляхом лабораторного тестування на SARS-CoV-2 серед осіб, які відповідають критеріям підозрілого випадку, або в рамках диференціальної діагностики у пацієнтів з вірусною пневмонією та/або тяжкими проявами гострої респіраторної хвороби.

Під час міжнародних поїздок слід уникати тісного контакту з хворими людьми. Намагатися не торкатися очей, носа і рота немитими руками. Часто мити руки з милом і водою не менше 20 секунд, особливо після відвідування туалету, перед їжею, після кашлю та чхання. Якщо мило і вода недоступні, необхідно використовувати дезінфікувальний засіб для рук на спиртовій основі з вмістом спирту не менше 60 %. Наразі визначено, що внаслідок зараження достатньо великої кількості людей в осередках, багато з них можуть бути джерелом інфекції не маючи симптомів і не розуміючи того, що вони здатні поширювати SARS-CoV-2, тому в багатьох країнах світу було прийнято рішення носити маски всім людям за межами домівки. Згідно з оновленими рекомендаціями із запобігання коронавірусній хворобі 2019, які видали Центри з контролю та профілактики захворювань у США (CDC), особа, яка носить маску, захищає від SARS-CoV-2 не лише оточуючих, але й себе. Наголошено, що багато наукових досліджень засвідчили користь режиму загальнообов'язкового носіння масок. Дослідження показали, що поєднання масок та поліпшення їхнього прилягання, надають більший захист від будь-яких респіраторних заражень. Носіння тканинної маски разом із медичною захищає від 91 % частинок із повітря, яке видихається, і 85 % частинок із повітря, що виділяється під час кашлю. Медична маска без модифікацій блокувала близько 42 % частинок із повітря, що видихається, і 56 % частинок, що потрапляють назовні під час кашлю.

За аналогією з профілактикою інших коронавірусних інфекцій рекомендується обробка контамінованих металевих, пластикових, скляних поверхонь протягом 1 хвилини 70 % етанолом, 0,2 % розчином перекису водню або 0,1 % гіпохлориту калію. Інші дезінфікувальні засоби менш ефективні.

Захист медичних працівників. Усі медичні працівники, які безпосередньо надають медичну допомогу пацієнтам з COVID-19, контактують з їхніми біологічними матеріалами, мають застосовувати засоби індивідуального захисту від інфекційного захворювання. Медичним працівникам, а також тим, хто забезпечує життєдіяльність ізольованих чи підозрюваних, слід захищати себе за допомогою:

- рукавички для огляду, з нітрилу, без порошку, нестерильні. Повинні мати довгі манжети, що сягають до середини передпліччя. (ДСТУ EN 455-1:2014 і ДСТУ EN 165233-1:2018).

- щиток для лиця, зроблений з прозорого пластику, що забезпечує хорошу видимість як для користувача, так і для пацієнта, з регульованою сму-

гою, яка міцно прикріплюється навколо голови і щільно прилягає до чола, стійкий до запотівання, повністю покриває сторони і довжину обличчя, багаторазовий — виготовлений з міцного матеріалу, який можна очистити та дезінфікувати (ДСТУ EN 166:2017). У випадку нетривалих чи епізодичних контактів допускається застосування одноразових засобів захисту обличчя типу маски хірургічної, з високою стійкістю до рідини, гарною повітропроникністю, внутрішні та зовнішні поверхні повинні бути чітко визначені, структурована конструкція, яка не змінює форми під час використання, зокрема, у формі каченяти-дзьоба чи чашки.

- окуляри захисні, що добре прилягають до шкіри обличчя, гнучка рамка з полівінілхлориду, яка легко вписується в контури обличчя рівномірним тиском, закриває очі та навколишні ділянки, вміщує окуляри для корекції зору, прозору пластикову лінзу із захистом від запотівання та подряпин, регульовану смугу для міцного закріплення, щоб не загубилися під час діяльності, непряма вентиляція для уникнення запотівання, багато- (з можливістю знезараження) або одноразові (ДСТУ EN 166:2017).

- халат одноразового використання, стійкий до рідини, завдовжки до середини литок, щоб покрити верх черевиків, світлих відтінків для кращого виявлення можливих забруднень, з петлями для пальця/пальців або еластичною манжетою для закріплення рукавів (ДСТУ EN 13795:2004, ДСТУ EN 14126:2008, ДСТУ EN 13034:2017, ДСТУ EN 14605:2017). Для захисту працівників лабораторій застосовуються водонепроникні лабораторні костюми із захистом від інфекційних агентів (ДСТУ EN 14126:2008). Також під час пандемії використовують одноразові або багаторазові захисні комбінезони типу Chemsafe C1, AllSet, Tyvek тощо.

Виконувати медичні процедури слід у добре провітрюваному приміщенні, зокрема, з доступним надходженням повітря до нього в обсязі не менше ніж 160 л/с на пацієнта або із забезпеченням мінімум 12-кратним обміном повітря за годину в приміщенні з негативним тиском або із застосуванням механічної вентиляції. При цьому слід використовувати протиаерозольні респіратори:

- сертифікований Національним інститутом США з охорони праці промисловий гігієнічний респіратор N95;
- сертифікований Європейським союзом респіратор FFP2 чи FFP3 або будь-який інший еквівалентний респіратор (ДСТУ EN 149:2017).

Під час використання таких одноразових респіраторів обов'язково проводиться перевірка герметичності - якісний чи кількісний фіт-тест. Ці респіратори здатні захистити від дрібнодисперсних аерозолів, надати максимальний захист від твердих та рідких аерозолів за концентрації не нижче 12 гранично допустимих концентрацій (ГДК).

Після закінчення процедури діагностичного відбору зразків, клінічного обстеження хворого або підозрілого на коронавірусну хворобу 2019, лікувальних дій медичний працівник з метою недопущення інфікування має зняти та утилізувати засоби індивідуального захисту, які він одягав перед прове-

денням обстеження, в одній із послідовностей: або рукавички, захисні окуляри або щиток, ізоляційний (захисний) халат, респіратор; або ізоляційний (захисний) халат разом із рукавичками, захисні окуляри або щиток, респіратор. Після зняття та утилізації засобів індивідуального захисту слід обов'язково провести гігієну рук. Заходи безпеки, направлені на запобігання передачі, як контактні, так і крапельні, мають тривати до тих пір, поки у пацієнта будуть проявлятися симптоми, тобто до закінчення періоду контагіозності.

Тестування методом ПЛР проводити кожні 5 днів медичним працівникам, які безпосередньо надають медичну допомогу хворим на коронавірусну хворобу 2019 або проводять догляд за хворими на неї в умовах стаціонару, працівникам лабораторій, які обробляють зразки з дихальних шляхів отримані від таких хворих, працівникам патологоанатомічних, судово-медичних бюро, які безпосередньо беруть участь у розтині тіла, в тому числі - у взятті зразків секційного матеріалу.

ВООЗ ініціювала проведення міжнародного багатоцентрового дослідження оцінки факторів ризику коронавірусної хвороби 2019 у медичних працівників. Медичні працівники з підтвердженим діагнозом набираються як група дослідження, тоді як інші медичні працівники, які перебувають у тій самій установі охорони здоров'я без зараження, набираються до контрольної групи (вибірка щільності захворюваності). Набір випадків здійснюється за допомогою доступного шаблону збору даних Go.Data. ВООЗ координує це дослідження, яке, безсумнівно, призведе до більш ґрунтовного аналізу потенційних факторів.

ВООЗ 24 грудня 2021 р. опублікувала оновлені правила для медпрацівників, що включають рекомендацію використовувати респіратор чи медичну маску на додаток до іншого особистого захисту, при вході до приміщення, де перебуває хворий із підтвердженим чи підозрюваним діагнозом коронавірусної хвороби 2019.

Для специфічної профілактики хвороби з початку пандемії створено декілька вакцин, які застосовуються в різних регіонах світу.

Питання та завдання для самоконтролю

1. Назвіть причини епідемії дифтерії в Україні в 90-х роках?
2. Якими лабораторними методами підтверджується діагноз дифтерії?
3. Заходи щодо осіб, які спілкувалися з хворим на дифтерію, та щодо носіїв збудника інфекції.
4. Як проводиться планова специфічна профілактика дифтерії?
5. Скільки триває період заразливості у хворого на кір?
6. Заходи щодо осіб, які спілкувалися з хворим на кір?
7. Як називається збудник менінгококової інфекції?
8. Які протиепідемічні заходи проводяться в осередку менінгококової інфекції?
9. Як розповсюджується коронавірусна хвороба?
10. Охарактеризуйте особливості захисту від коронавірусної хвороби в Україні.

ЛЕКЦІЯ 4. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ОСОБЛИВО НЕБЕЗПЕЧНИХ ІНФЕКЦІЙ

План

- 4.1. Холера.
- 4.2. Чума.
- 4.3. Натуральна віспа і віспа мавп.
- 4.4. Контагіозні вірусні геморагічні гарячки.

Особливо небезпечні інфекції – це дуже тяжкі гостро заразні інфекції, які здатні масово поширюватись у вигляді епідемій і пандемій і дають високий % летальності. Особливо небезпечні інфекції (ОНІ): чума, холера, натуральна віспа (віспа мавп), жовта гарячка, КВГГ (Ласа, Ебола, Марбурга). Їх називають ще «карантинними» («карантин» походить від італійського слова «сорок» – стільки днів витримували в ізоляції людей, які приїжджали з епідемічних територій) або «конвенційними», так як профілактичні та протиепідемічні заходи щодо цих інфекцій регламентуються «Міжнародними санітарними правилами» (МСП, 1969 р., 1973 р.), міжнародними угодами – конвенціями. Ці правила направлені на запобігання ввезенню ОНІ і охорону території держав від розповсюдження ОНІ. Вони виконуються кожною країною, яка входить до ВООЗ. Згідно із МСП:

- 1) кожна країна протягом 24 год. повинна повідомити ВООЗ про випадки захворювання або виявлення збудника ОНІ на її території;
- 2) про кількість випадків, про кількість летальних випадків;
- 3) про механізми і шляхи передачі;
- 4) про розміри осередку;
- 5) про ліквідацію осередку.

У свою чергу ВООЗ повідомляє всі інші країни про випадки ОНІ у світі, видає інформацію про спалахи, публікує звіти, результати наукових досліджень, надає допомогу в проведенні карантинних заходів.

Для виконання комплексу заходів, спрямованих на недопущення ввезень чуми та інших карантинних інфекцій з інших країн створено протичумні станції, які підпорядковані безпосередньо МОЗ України. В обласних СЕС є відділи особливо небезпечних інфекцій. На державних кордонах (морські порти, міжнародні аеропорти, залізничні та шосейні станції) створені санітарно-карантинні пункти (СКП) та санітарно-карантинні відділи (СКВ). При останніх є ізолятори. У разі виявлення працівниками СКП чи СКВ серед пасажирів, які перетинають кордон, хворого з підозрою на ОНІ, його, а також контактних осіб, розміщують в ізоляторі. Карантинна служба має право на огляд транспортних засобів і лише з її дозволу екіпаж та пасажирів мають право покинути транспортний засіб. При необхідності транспортний засіб може бути підданий дезінфекції, дезінсекції, дератизації. Складається санітарна декларація корабля, літака. На основі МСП розробляються національні накази, правила із

санітарної охорони території від ввезень та поширення карантинних та інших особливо небезпечних інфекцій.

МОЗ України видало Наказ за №133, від 19.07.95 р. «Перелік особливо небезпечних, небезпечних інфекційних та паразитарних хвороб людини і носійства збудників цих хвороб». До ОНІ згідно цього наказу прирівнюються 38 інфекцій: 1. Чума. 2. Холера. 3. Натуральна віспа. 4. Жовта гарячка. 5. СНІД. 6. Пастерельоз. 7. Хвороба Марбурга. 8. Гарячка Ласа. 9. Гарячка Ебола. 10. Контагіозні віруси гарячки Денге, Чикунгунья, Долини Ріфт, Західного Нілу. 11. Енцефаломієліти: Західний і Східноамериканський, Венесуельський. 12. Енцефаліти: Каліфорнійський, Сент-Луїс, долини Мурр. 13. Бруцельоз. 14. Туляремія. 15. Сибірка. 16. Сап. 17. Меліоїдоз. 18. Орнітоз. 19. Лістеріоз. 20. Сказ. 21. Еризипелюїд. 22. Легіонельоз. 23. Епідемічний висипний тиф. 24. Хвороба Бриля. 25. Ку-гарячка. 26. Мишиний тиф. 27. Марсельська лихоманка. 28. Кліщовий поворотний тиф. 29. Туберкульоз. 30. Псевдоту беркульоз. 31. Геморагічні гарячки. 32. Кримська гарячка. 33. Омська гарячка. 34. Геморагічна гарячка з нирковим синдромом. 35. Лептоспіроз. 36. Ящур. 37. Кліщовий енцефаліт. 38. Хвороба Лайма. 39. COVID-19.

Носійство збудників ОНІ: холери, ВІЛ-інфекції.

Список небезпечних інфекцій включає 26 хвороб і носійство збудників небезпечних інфекційних хвороб: черевний тиф, паратифи, інші сальмонельози, дизентерія, токсигенні штами дифтерії.

4.1 Холера

Холера - це антропонозна гостра кишкова інфекція, яка характеризується ураженням ферментних систем кишечника і проявляється діареєю, блювотою, розвитком дегідратації, демінералізації та ацидозу.

В історії холери розрізняють декілька періодів: I період до 1817 року, коли холера була ендемічною інфекцією (басейн річок Ганг і Брахмапутра в Індії), II період – розповсюдження холери на країни Америки, Африки, Європи – 6 пандемій, які відібрали життя 20 млн. людей, III період – 1926-1960рр., коли холера знову стала ендемічною (Пакистан, Індія, Бангладеш), IV період – з 1961 року, коли почалася 7 пандемія холери. Вона продовжується і сьогодні. В південних районах України сформувалися місцеві ендемічні райони (Миколаївська обл., Одеська, Херсонська, Кримська). У 1994-95рр. в Україні були великі спалахи холери – 1370 хворих, 999 носіїв. Це проявилось виникненням захворювань без ввезень із ендемічних районів і постійними висіваннями збудників із довкілля.

У ході 7 пандемії суттєво змінилися уявлення про механізми розвитку епідемічного процесу. Найбільш важливими є здобуті нові дані: 1) виявлено надзвичайну різноманітність холерних і холероподібних вібріонів в епідемічних осередках; 2) доведена здатність холерного вібріона до сапрофітичного способу життя; 3) доведена здатність холерного вібріона змінювати свої антигенні та біохімічні властивості в залежності від умов середовища перебуван-

ня. Вважається, що 7 пандемія обумовлена новим збудником холери – холерним вібрионом *El-Tor*. У наступних дослідженнях не підтвердили необхідності поділу холерних вібрионів на 2 типи (фенотипічна характеристика, гібридизація ДНК/ДНК, генетичні карти хромосом показали їх ідентичність). Їх поділ був заснований на здатності *v.ch. El-Tor* гемолізувати еритроцити барана, але доведено, що ця властивість може змінюватись. Так в ході 7 пандемії в 70-х роках до 90% штамів не викликали лізису еритроцитів баранів. Вважається, що *El-Tor* викликає більш легкі форми і вібриносійство, але аналіз захворюваності показав, що в період циркуляції високо вірулентних штамів вібрионів *El-Tor*, вони з такою ж частотою, як і збудники класичної холери, зумовлюють важкий перебіг захворювання з високою летальністю. Що й було підтверджено у країнах Африки і Південної Америки.

Токсигенність визначається наявністю гена холерного токсину *Vst+*. Токсигенні штами, як правило, не лізують еритроцити барана, викликають холеру і схильні до епідемічного розповсюдження.

Про мінливість збудника свідчить висівання атипових культур, навіть від одного хворого під час хвороби або при дослідженні окремих колоній із первинного посіву матеріалу, висів атипових культур, НАГ-вібрионів з доквілля. Спостерігаються зміни культуральних і морфологічних властивостей, гемолітичної активності, антигенної будови, чутливості до бактеріофагів і токсигенності. Холерні вібриони можуть довго зберігатися у воді. Виявлені біоценологічні зв'язки холерного вібриона з різними водними організмами (зоопланктон, земноводними, рибами, гідробіонтами, приводними птахами).

У морській воді виявляють галофільні вібриони, які морфологічно не відрізняються від холерних вібрионів, але культивуються на пептонній воді з додаванням солі. Вони викликають діарейні захворювання у людей – галофільози, захворюваність на які зростає, фактором передачі яких є копчена риба, свіжо посолена тюлька.

Джерелом інфекції при холері є тільки людина – хвора і носій. Механізм передачі фекально-оральний. Виникнення більшості епідемій чітко пов'язане з водою, можливе розповсюдження хвороби в побутових умовах, аліментарним шляхом. Широкому розповсюдженню холери сприяє вкрай незадовільний санітарно-комунальний стан окремих територій, зокрема, недостатнє забезпечення населення доброякісною питною водою, аварійний стан каналізаційної мережі, суттєві недоліки в санітарній очистці населених пунктів, відсутність локальних очисних споруд в інфекційних стаціонарах.

Сприйнятливість до холери у людей висока, але індивідуальні характеристики людини також мають велике значення (відносна або абсолютна ахлогідрія, погані гігієнічні навички і санітарний стан помешкання сприяють зараженню).

Після перенесеної інфекції зберігається нетривалий імунітет (3-6 міс.). Діагноз підтверджується виділенням збудника із калу, блювотних мас, матеріал сіється на 1% пептонну воду.

Протиепідемічні заходи залежать від епідситуації, у передепідемічний період, коли немає хворих на холеру, але висівається невірулентний збудник з довкілля, епіднагляд передбачає систему заходів, направлених на своєчасне виявлення хворих на холеру. Для цього обстежуються:

- хворі з тяжкими формами гострих кишкових інфекцій (ГКІ);
- хворі з дисфункцією кишечника з інфекційного або соматичного стаціонару в сезонні періоди з травня до кінця жовтня місяця;
- особи з психіатричних лікарень, установ спеціального режиму з травня до кінця жовтня місяця;
- громадяни, які приїхали з країн, де реєструється холера, - обсервація 5 днів, одноразове дослідження калу;
- контактні, які доглядають за хворими в інфекційному стаціонарі (матері за дітьми);
- об'єкти довкілля, вода відкритих водойм, стічні води з червня до кінця жовтня місяця, 1 раз в тиждень;
- вода відкритих водойм в місця водозабору з червня до кінця жовтня 1 раз в тиждень;
- вода на головних очисних спорудах, до очищення з травня до кінця жовтня місяця, 1 раз в тиждень;
- стічні води інфекційних стаціонарів протягом року, 1 раз на тиждень;
- трупний матеріал померлих від тяжких форм гострої кишкової інфекції, постійно.

Кратність і терміни дослідження залежать від типу території 1, 2, 3 (за інтенсивністю захворюваності).

В разі виявлення випадків холери або вібріоносійства, незалежно від вірулентності виділених культур, місто, район, селище оголошується осередком холери за рішенням місцевої НПК (надзвичайна протиепідемічна комісія). НПК розробляє та затверджує оперативний план локалізації та ліквідації осередку холери, контролює його виконання.

Організацією протихолерних заходів безпосередньо займається медичний штаб. В нього входять: керівник державної адміністрації міста або селища, або району, керівник місцевої організації охорони здоров'я та державної санітарно-епідемічної служби. Начальник штабу призначається рішенням НПК.

- В разі виділення від хворих на холеру і вібріоносіїв вірулентних (токсигенних) штамів холерних вібріонів O1 групи відбувається:
- госпіталізація хворих на холеру, підозрілих на холеру, вібріоносіїв в холерний шпиталь з 1-кратним обстеженням;
- виявлення, ізоляція на 5 днів, обстеження на холеру, превентивне лікування контактних осіб;
- активне виявлення, госпіталізація в провізорний стаціонар і обстеження на холеру хворих з ГКІ;
- обов'язковий розтин з бактеріологічним дослідженням на холеру померлих від ГКІ, а також померлих від холери;
- профілактична та осередкова дезінфекція.

Виписка із стаціонару після клінічного одужання і 3-ох негативних бактеріальних досліджень калу (через 24-36 годин після закінчення приймання антибіотиків, 3 дні підряд) і однократного посіву жовчі (порції В і С). Декретований контингент здають кал п'ятикратно і жовч однократно. Диспансеризація перехворілих та вібріоносіїв проводиться 3 місяці у СЕС у КІЗах поліклінік за місцем проживання, до роботи допускають. В перший місяць бактеріологічне дослідження випорожнень проводиться 1 раз на 10 днів, потім – один раз на місяць. Перший забір випорожнень здійснюється після прийому проносного (MgSO₄). Питання зняття з диспансерного обліку вирішується комісією у складі головного лікаря поліклініки, інфекціоніста і епідеміолога.

В осередку проводиться поточна і заключна дезінфекція.

Для контактних в осередку проводиться екстрена хіміопрофілактика антибіотиками.

Тетрациклін	0,5-0,3 2-3 рази 4 дні	
Доксициклін	0,1	1-2 рази 4 дні
Левоміцетин	0,5	4 рази 4 дні
Еритроміцин	0,5	4 рази 4 дні
Ципрофлоксацин	0,5	2 рази 4 дні
Фуразолідон	0,1	4 рази 4 дні

Для специфічної профілактики застосовують холерну вакцину і холерний анатоксин. Вакцинацію проводять за епідеміологічними показаннями, ревакцинація – через 3 місяці. Міжнародне свідоцтво про вакцинацію проти холери дійсне протягом 6 міс після вакцинації або ревакцинації.

4.2 Чума

Чума – це гостра ОН природно-осередкова інфекційна хвороба, характеризується важкою інтоксикацією, лихоманкою, ураженням шкіри, лімфатичних вузлів, легенів, може давати септичні форми.

Збудник чуми – чумна паличка *Yersinia pestis* належить до роду *Yersinia*. Розрізняють 2 варіанти збудника чуми: штами, які розкладають гліцерин, називають континентальними, їх виділяють у природних осередках країн Середньої Азії. Штами, які не розкладають гліцерин називають океанічними. Їх виділяють в портових містах і природних осередках США. Описаний патоморффізм збудників чуми - з появою видовжених, зернистих, нитковидних і фільтруючих форм. Чумна паличка утворює ендотоксин, містить соматичний О-антиген, капсульний та інші (20 антигенів). Розрізняють *Yersinia pestis* бабаків, ховрахів, пищух, полівок і щурів. Із бубонів і крові хворих людей, від бліх і щурів виділяють бактеріофаг, який лізує типові штами *Yersinia pestis*.

Чума – трансмісивний зооноз. Розрізняють первинні осередки «дикої чуми» і «антропургічні» вторинні осередки чуми. Природні осередки,

пов'язані з природними резервуарами, дикими гризунами і їх ектопаразитами блохами і існують незалежно від діяльності людини в Азії, Америці, Африці і Європі в зоні степів, напівпустель, пустель. Джерело інфекції - дикі гризуни (> 300 видів): ховрахи, бабаки, полівки, пищухи, тарбагани, чорний абіссінський і багатососковий щури, дикі морські свинки, земляні білки. В антропоургічних осередках чуми основними резервуарами є: сірий щур або пацюк, чорний щур, рудий щур, а також верблюд. Специфічними переносниками є блохи (120 видів і підвидів, щурина блоха, людська блоха, блоха бабаків та інші). Інтенсивне зараження бліх відбувається в період вираженої бактеріємії перед загибеллю гризунів. Чумні бактерії розмножуються у блохи в її передшлунку, де мікроорганізми утворюють драглисту масу, яка заповнює просвіт передшлунку, утворюється так званий «чумний блок». Коли блоха знову кусає і хоче смоктати кров, чумний блок їй заважає і вона його відригує у ранку в місці укусу. Таким шляхом відбувається зараження інших тварин або людини.

Людина заражується трансмісивним, контактно-побутовим (під час зняття шкурок з гризунів або розділі туші верблюда), аліментарним (під час вживання заражених продуктів), повітряно-крапельним (під час контакту з хворими на легеневу форму чуми) шляхами.

Епідемії чуми зазвичай виникають після епізоотій серед гризунів. Перехід від епізоотії до епідемії схематично відбувається так: (сплячка заражених гризунів, весною розмножуються, молодняк відселяється, падіж серед гризунів, вільні «чумні» блохи переселяються на синантропних гризунів, восени, зимою миші, щурі переселяються в житло людей, блохи кусають людей, люди хворіють бубонними формами, виникає вторинна легенева, вторинна септична, первинна легенева форма, джерелом інфекції вже стає людина, реалізується аерозольний шлях передачі, епідемія різко поширюється серед людей). Сприяє цьому скупченість людей в приміщеннях, низький рівень санітарно-гігієнічної культури.

Вроджений імунітет відсутній. Індекс контагіозності наближається до одиниці. Частіше хворіють чабани, мисливці, геологи. В даний час чума реєструється в ряді країн Азії (В'єтнам, Монголія, Казахстан, Бірма, Китай), Африки (Ангола, Уганда, Заір, Мозамбик, Зімбабве, Мадагаскар), Америки (Болівія, Бразилія, Перу).

У 1997 році зареєстровано у світі за даними ВООЗ – 779 випадків чуми. У 1994 році у Індії був спалах чуми - 90 випадків бубонної форми і біля 500 випадків – легеневої форми, 41 померлий. Взагалі в історії людства відомі 3 пандемії чуми: Юстиніанова чума у VI ст., розпочалась у Єгипті – померло 100 млн людей тільки у Європі, XIV ст. – «велика або чорна смерть» розпочалась в Китаї, померло 50 млн. людей, 3 пандемія у 1884 році – «портова» чума в Кантоні, Гонконгу. Чума не зустрічається в районах, де розвинуте сільське господарство. Осіннє орання руйнує нори гризунів, взимку вони гинуть від морозу.

Протиепідемічні заходи: як під час усіх особливо небезпечних карантинних інфекціях – у випадку виявлення хворих на чуму створюється НПК, яка накладає карантин на територію і складає комплексний план ліквідації

осередку. Хворих на чуму негайно госпіталізують в чумний госпіталь, підозрілих хворих (з гарячкою, з пневмонією, лімфаденітами) госпіталізують в провізорний госпіталь, контактних розмішують в ізоляторі. За ізольованими ведеться медичне спостереження протягом 6 днів. Їм проводять профілактичний курс антибіотиків. Через 2 дні після закінчення курсу антибіотиків проводиться вакцинація або ревакцинація. Виписка хворих через 4-6 тижнів нормальної температури і 3-ох негативних посівів із носоглотки, харкотиння, пункції бубону. Диспансеризація перехворілих 3 місяці з бакдослідженням мазків з носоглотки, харкотиння. В осередках чуми за епідемічними показаннями проводиться вакцинація в першу чергу контингенту високого ризику зараження (чабани, геологи, мисливці, медичні працівники, працівники протичумних закладів), застосовується жива вакцина EV нашкірним і внутрішньошкірним методом, ревакцинація через 1 рік.

В осередку, де було виявлено хворого проводять заключну дезінфекцію, дератизацію і дезінсекцію (використовують 3% лізол, 2% хлорамін, виділення від хворих обробляються 10%-ним розчином лізолу, карболової кислоти, хлораміну. Посуд і інструменти кип'ятять, білизну і одяг відправляють в параформалінову камеру.). Проводяться подвірні обходи і термометрія усіх в осередку.

Всі медичні працівники в чумному госпіталі знаходяться на казарменому становищі, вакциновані, працюють в захисному одязі. Їм теж проводиться екстрена профілактика, термометрія 2 рази на день. Захоронення трупів згідно з інструкціями.

У природних осередках проводять заходи, спрямовані на зменшення епізоотичної активності і повної ліквідації інфекції. Освоєння територій під сільськогосподарське виробництво завжди сприятиме оздоровленню осередку. Протичумні станції повинні вести постійний нагляд за видовим складом та чисельністю гризунів, паразитуючих на них бліх, систематично обстежувати їх бактеріологічним методом.

Головна мета епіднагляду – недопущення ураження людей. До таких заходів належать:

- 1) повсякденна готовність всіх медичних установ проводити роботу на випадок виникнення ОНІ;
- 2) складання прогнозів щодо епізоотичної ситуації на території;
- 3) стеження за епідемічною ситуацією у світі та потенційною можливістю завозу чуми у державу;
- 4) суворий нагляд на СКП за своєчасним виявленням серед пасажирів підозрілих хворих на чуму, які прибувають на територію країни;
- 5) ізоляція на 6 днів осіб, щодо яких виникає підозра на зараженість чумою;
- 6) накопичення запасів діагностичних, лікувальних, профілактичних препаратів;
- 7) знання принципів та схем проведення екстреної антибіотико-профілактики та специфічної профілактики;
- 8) проведення санітарно-епідемічної пропаганди.

4.3 Натуральна віспа і віспа мавп

Натуральна віспа – високо контагіозна ОНІ, що спричиняється вірусом, характеризується повітряно-краплинним (пилевим) шляхом передачі, різкою інтоксикацією, етапними висипаннями на шкірі і слизових оболонках рясного везікуло-пустульозного висипу, після якого залишаються рубці.

Віспа була відома давним -давно за 3000 р. до н.е. в Китаї, Єгипті. В VI ст. від віспи загинуло 1/10 населення земної кулі. У деяких зонах від віспи гинуло 10-12 млн. людей щорічно. Боротьба з цією інфекцією була довгою і неустанною до епохального відкриття англійського лікаря Дженера (перехресний імунітет від перенесеної коров'яної віспи) - шлях до вакцинації. У 1919 році в СРСР був прийнятий перший закон про обов'язкове щеплення проти віспи, що привело до повної ліквідації віспи, на територіях бувшого союзу.

У 50-х роках склалася ситуація, що в більшості країн натуральна віспа (НВ) була ліквідована, але в ендемічних районах вона зберігалася і людство втрачало кожен рік 1 млрд доларів на протівіспенні заходи, так як була загроза завезення НВ із ендемічних осередків. У 1958 р. на 1 сесії ВООЗ – академік Жданов сформулював необхідність постановки задачі глобальної ліквідації натуральної віспи у світі. Через 7 років на 18 сесії ВООЗ була прийнята 10-річна програма ліквідування віспи на 1965-1975 рр., згідно якої проводились 3 етапи: 1) підготовчий (збір інформації); 2) атаки (імунізації 95% населення); 3) консолідації (2 роки посиленого епідрезиму після останнього випадку віспи). Вартість тієї програми планувалась 180 млн \$, а обійшлася вона в 350 млн. \$. Останнім епідемічним районом був штат Бехар, в Індії, де реєструвалось до 75% випадків НВ. В 1974 році активно виявлялись хворі, проводились подвірні обходи і імунізація методом кругового імунного бар'єра (1 хворий – і в радіусі 10 км все населення вакцинується, якщо є хоч 1 ознака за НВ). Діагноз підтверджувався в Делі, Женеві, хворі не госпіталізувалися, виставлявся пост, приходили родичі, яких також вакцинували. На той час не було ефективних протівірусних ліків, давали гроші на харчування контактним, вводили імуноглобулін. У 1978 р. був зареєстрований останній випадок НВ в Сомалі. У 1980 р. було верифіковано ліквідацію НВ у світі, відмінено планові щеплення проти НВ, вакцинний штам вірусу зберігається у лабораторіях Москви, США, Південної Африканської Республіки.

У 1970 р. на території Заїра вперше в історії медицини був зареєстрований випадок захворювання людини, викликаний вірусом *віспи мавп*, який за антигенною будовою, морфологією і властивостями близький до вірусу натуральної віспи. Це зоонозна природно-осередкова інфекція. Вірус відноситься до родини *Orthopoxvirus*. З 1981 р. по 1986 рік в Африці було зареєстровано вже 37 випадків цього захворювання. Таким чином, було встановлено, що вірус може передаватись від людини до людини і викликати симптомокомплекс, схожий з натуральною віспою (пустульозні висипання, лихоманка, респіраторний синдром, іноді летальні наслідки). За даними ВООЗ, з лютого 1996 по жовтень 1997 р. у Заїрі виявлено 419 випадків захворювання. Було

вивчено клінічні та епідеміологічні особливості спалаху. Контагіозність складала 15-70-100%. Якщо в першу епідемію хворіли в основному діти і серед дорослих віспа не розповсюджувалась, то тепер спостерігалось зростання в 2 рази відсотка людей старше 15 років, які не мали імунізації проти вірусу натуральної віспи. Це може свідчити про перехресний імунітет і даний спалах є наслідком припинення вакцинації проти натуральної віспи. Відмічено різке збільшення передачі інфекції від людини до людини, що вказує на можливість глобального розповсюдження захворювання.

Проводиться подальше спостереження за хворими на віспу мавп і вивчення цієї інфекції з метою визначення необхідності додаткових профілактичних заходів, можливо профілактичної вакцинації.

Особам, які приїжджають із Африки, встановлюється карантин на 17 днів.

4.4 Контагіозні вірусні геморагічні гарячки

Жовта гарячка - це природно-осередкова зоонозна ОНІ, яка характеризується високою температурою, інтоксикацією, жовтяницею, геморагічним синдромом, інфекційно-токсичним шоком, гострою нирковою недостатністю.

Захворювання відоме з 17 ст. Раніше спостерігалися важкі епідемії з високою летальністю. В даний час реєструються спорадичні випадки та групові спалахи в зоні тропічних лісів в Африці (Заір, Конго, Судан та Сомалі), Південна та Центральна Америка (США, Болівія, Венесуела, Колумбія).

Збудник - *Flavivirus febricis*, відноситься до роду *Flavivirus*, сімейства *Togaviridae*. Виділяють 2 епідемічних типи осередків ЖГ: природні (джунглеві) і антропоургічні (міські). Резервуаром вірусів у випадку джунглевої форми ЖГ є мавпи мармозети, а також гризуни, сумчасті, їжаки. Переносниками вірусу в природних зонах Африки являються комарі *Aedes simpsoni*, *A.africanus*, *Heamagogus sperrazzini*. Людина заражається під час укусу інфікованого комара, який здатний заражати за 9-12 днів після інфікування. Якщо така заражена людина приїжджає з джунглів в місто, вона стає джерелом інфекції. У міських осередках ЖГ переносниками є комарі роду *Aedes aegypti*. Міська форма ЖГ приймає характер епідемії. Летальність від ЖГ - до 60%. Інкубаційний період 10 днів. Діагноз підтверджується виділенням із крові хворого вірусу ЖГ або виявленням антитіл до нього (РЗК, ІФА, РГНГА). Хворих ізолюють в стаціонари, захищені від проникнення комарів. У боротьбі з комарами проводять дезінсекцію. Проводять ретельну поточну і заключну дезінфекцію.

Для специфічної профілактики в осередках інфекції використовують живу вакцину 17Д, рідше вакцину «Дакар». Вакцина 17Д вводиться підшкірно в розведенні 1:10 по 0,5 мл. Імунітет розвивається через 7-10 днів і зберігається протягом 6-10 років. Видається міжнародний сертифікат про щеплення. Нещеплені особи із ендемічних районів піддаються карантину на 9 днів, транспортні засоби - обробці інсектицидами. Обов'язкова вакцинація для людей, які виїжджають в ендемічні райони Африки або Південної Америки.

Гарячка Ласса - природно-осередкова інфекція, яка проявляється важким захворюванням з явищами геморагічного діатезу і ураженням нирок.

Збудник *Lassa virus* родини *Arenoviridae* реєструється в Нігерії та інших країнах Західної Африки (Сьєрра-Леоне, Ліберія). Вперше це захворювання описано (1969 р.) як внутрішньолікарняна інфекція, коли виник спалах в селі Ласса в Нігерії.

Джерелом є гризуни місцевої фауни - багатососковий щур і чорний щур, у яких спостерігається безсимптомна інфекція, а вірус виділяється з сечею. Серед гризунів характерний аліментарний спосіб зараження, можливий також повітряно-пилевий.

Людина заражається від об'єктів зовнішнього середовища, контамінованих сечею гризунів. Допускається зараження контактним і повітряно-пилевим шляхами, а також через пошкоджену шкіру. Заражаються більше приїжджаючі люди, які перебувають якийсь час в сільській місцевості. Цей факт свідчить про набуття імунітету місцевим населенням. Летальність досягає 70%. Але в ендемічних осередках багато легких і безсимптомних форм

У хворої людини збудник є у крові, слині, сечі. Зараження людини від хворої людини відбувається повітряно-краплинним, контактним-побутовим, парентеральним шляхами, при хірургічних маніпуляціях. Інкубаційний період 3-17 днів.

Після перенесеної інфекції зберігається напружений імунітет.

Діагностика - серологічна, можна виділити вірус з крові, сечі. Лабораторії, які досліджують матеріал від хворого, повинні працювати в режимі карантинних інфекцій.

Хворий ізолюється в бокси. Медичний персонал працює в захисному одязі з респіраторами. Хворі знаходяться в стаціонарі не менше 1 місяця, виписка при умові негативного результату вірусологічного дослідження сечі.

Заходи щодо гризунів - дератизація в приміщеннях, захист будинків від проникнення гризунів, дотримання правил зберігання продуктів. Карантин для людей, які прибули з ендемічних районів - 17 днів. Для контактних осіб і хворих є специфічний імуноглобулін, раннє введення якого значно полегшує клінічний перебіг хвороби.

Гарячка Ебола - гостра ОНІ, яка характеризується розвитком високої гарячки, геморагічного синдрому, ураженням дихальних шляхів і травного каналу, зневодненням, шоком.

Збудник - *Ebola virus*, відноситься до роду *Marburg virus*, родини *Filoviridae*, патогенний для мишей, морських свинок, мавп.

Захворювання виявлено в 1976 р. в Судані і Заїрі під час епідемічних спалахів із частими випадками внутрішньолікарняного зараження з летальністю до 87%. Мали місце ввезення інфекції за межі африканського континенту. Теплокровний хазяїн вірусу в природі не виявлений. Не виключається зараження людини у природі під час контакту з мавпами. За даними американських дослідників (1990р.) їм вдалося серологічними методами виявити зараженість мавп, привезених в США із Філіппін. Хвора людина створює надзвичайну небезпеку для оточуючих.

Механізм передачі - краплинний, контактнo-побутовий (під час контамінації рук кров'ю або виділеннями хворих, проведення лікування та діагностичних маніпуляцій, під час роботи з досліджуваним матеріалом). Період інкубації 3-5 днів, 7-14 днів – у випадку зараження через шприци, забруднені кров'ю хворих.

Діагностика захворювання вірусологічна і серологічна (РСК, РН, ІФА), вірус можна виділити із крові, змивів з носоглотки, плеврального ексудату на культурах тканин у спеціальних режимних лабораторіях

Серологічні дослідження свідчать про наявність в осередках інфекції легких та інгаляційних форм інфекції.

Хворий негайно госпіталізується у герметизовану палату чи бокс. Для перевезення хворого використовують спеціальний герметизований автотранспорт. Обслуговуючий персонал (чисельність мінімальна) перебуває поряд теж в герметизованому боксі, на казарменому становищі. Медичних працівників спостерігають 30 днів, два рази вимірюють температуру. Працюють у протичумному костюмі 1 типу (гермошлеми, респіратори).

Усіх, хто спілкувався з хворими, ізолюють і спостерігають впродовж 3 тижнів, вимірюється температура тіла, проводиться і заключна дезінфекція. Для контингентів, які прибувають в нашу країну з Африканського континенту встановлюється карантин - 17 діб.

Збудник гарячки Марбурга - той самий, що і гарячки Ебола, відрізняється дещо за антигенною структурою. Захворювання вперше зареєстровано в 1967 році в м. Марбурзі серед працівників біофабрики, де готували культури клітин з нирок зелених мавп, а також серед медичних працівників госпіталю, де лікували хворих з біофабрики. Бувають спалахи в Заїрі і Судані та інших країнах Африки. У хворої людини збудник міститься у крові, передається так само як і у випадку гарячки Ебола, діагностика і протиепідемічні заходи такі ж самі.

Принципи організації первинних протиепідемічних заходів у випадку виявлення хворого або підозрілого щодо захворювання на чуму, холеру, КВГГ (однакові при всіх ОНІ):

1. виявлення хворого;
2. інформація про хворого (повідомлення);
3. уточнення діагнозу (взяття матеріалу на дослідження);
4. лікування (невідкладна допомога);
5. ізоляція і госпіталізація;
6. обсерваційні, карантинні заходи;
7. виявлення померлих від невідомих причин, розтин трупа, взяття матеріалу;
8. виявлення, ізоляція контактних осіб, проведення їм екстреної профілактики;
9. провізорна госпіталізація хворих, підозрілих на ОНІ;
10. дезінфекція, дезінсекція, дератизація в осередках;
11. екстрена профілактика населення (вакцинація за епідемічними показаннями);
12. медичне спостереження за населенням (подвірні обходи);

13. санітарна освіта;

14. санітарний контроль за зовнішнім середовищем (посіви води, обстеження гризунів).

У випадку виявлення хворого з ОНІ в амбулаторно-поліклінічному закладі прийом усіх хворих припиняють. Хворого залишають на місці виявлення до госпіталізації в спеціальний інфекційний стаціонар. При необхідності надають невідкладну допомогу. Не виходячи з приміщення, де є хворий, лікар телефоном замовляє необхідні медикаменти, укладки захисного одягу, для взяття матеріалу і для лабораторного дослідження, засоби особистої профілактики. Терміново сповіщає головних лікарів лікарняного закладу, станції швидкої допомоги і санепідстанції. Лікар залишається з хворим до прибуття евакобригади. Він одягає захисний одяг і працює з хворим (огляд, збір анамнезу хвороби, епіданамнезу, з'ясовує контакти, надає медичну допомогу). Біля хворого проводиться поточна дезінфекція (3% розчин лізолу, хлораміну, 3% освітлений і неосвітлений розчин хлорного вапна). Після госпіталізації хворого лікар підлягає обсервації і екстреній антибіотикотерапії. Забороняється вхід у медичний заклад і вихід з нього. Закривають всі вхідні двері, виставляються пости біля кабінету, забороняється виносити речі, передавати амбулаторні карти до проведення заключної дезінфекції. При підозрі на чуму, КВГГ - закривають вікна, двері, заклеюють лейкопластиром вентиляційні отвори. Складаються списки осіб, що були в контакті з хворим у даному медичному закладі, за місцем проживання, серед медичного обслуговуючого персоналу.

У склад евакобригади входять: кваліфікований інфекціоніст, лікар-епідеміолог, дезінфектор. Інфекціоніст консультує хворого, направляє його в госпіталь для ОНІ. Епідеміолог детально збирає епіданамнез для подальшого обстеження осередку інфекції, встановлення джерела, шляхів і факторів передачі інфекції. Дезінфектор проводить заключну дезінфекцію.

Питання та завдання для самоконтролю

1. Які інфекційні захворювання називаються карантинними?
2. Що регламентують Міжнародні санітарні правила?
3. Які інфекційні хвороби відносяться до особливо небезпечних в Україні?
4. Перерахуйте холерних і холероподібних вібріонів?
5. Що нового виявлено під час сьомої пандемії холери?
6. Якими шляхами передається чума?
7. Які протиепідемічні заходи проводяться у природних осередках чуми?
8. Яка вакцина застосовується для специфічної профілактики жовтої гарячки?
9. Хто є джерелом гарячки Ласса у природних осередках?
10. Назвіть основні принципи первинних протиепідемічних заходів після виявлення хворого на особливо небезпечну інфекцію.

ЛЕКЦІЯ 5. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ВНУТРІШНЬОЛІКАРНЯНИХ ІНФЕКЦІЙ

План

1. Особливості епідемічного процесу при внутрішньолікарняних інфекціях.
2. Профілактика внутрішньолікарняних інфекцій. Стерилізація.

5.1 Особливості епідемічного процесу при внутрішньолікарняних інфекціях

Внутрішньолікарняні інфекції (ВЛІ, синоніми: ятрогенні інфекції, нозокоміальні інфекції, госпітальні інфекції) виникають внаслідок зараження хворих в стаціонарах. В сучасний період в розвинутих країнах виникає приблизно 5-12% госпітальних інфекцій у відношенні до загальної кількості госпіталізованих хворих. Захворюваність на них росте. На I місці із госпітальних інфекцій стоять ГРЗ, потім – гострі септичні інфекції (ГСІ). До 30-35% хірургічних втручань ускладнюються ГСІ (гострі пневмонії, сепсис, інфекції сечових шляхів в урологічних відділеннях, в пологових будинках – захворювання новонароджених і породіль). Велику частку складають кишкові захворювання (сальмонельоз в дитячих лікарнях, у будинках грудної дитини), вірусні гепатити В, С, Д, ВІЛ-інфекція, як побічний результат парентеральних втручань і гемотрансфузій, геморагічні вірусні контагіозні гарячки. Госпітальні інфекції мають негативний вплив на перебіг основного захворювання, приводять до збільшення термінів перебування хворого у стаціонарі, до різкого зниження ефективності лікування основного захворювання, до хронізації процесу, інвалідизації, а іноді до смерті хворого. Особливості розвитку внутрішньолікарняного епідемічного процесу визначаються особливостями контингенту госпіталізованих хворих і популяції збудників (госпітальні штами), а також умовами, у котрих розвивається епідемічний процес госпітальної інфекції.

«Госпітальна» популяція людей, яка знаходиться на лікуванні в реанімаційних, дитячих, урологічних, гематологічних відділеннях, має знижену неспецифічну резистентність, а також нерідко - порушення системи імунітету. При травмах і хірургічних втручаннях відбуваються пошкодження місцевих бар'єрів, факторів захисту організму. Відкриті рани, порушення трофіки тканин – це вхідні ворота для ГСІ. Реанімаційні заходи підтримують життя у надзвичайно ослаблених людей і такий проширок в стаціонарі може бути досить значний. Збільшується кількість людей похилого і старечого віку, яким продовжують життя медичними заходами, недоношених дітей, дітей з вадами, які внаслідок недоліків імунної системи дуже чутливі до інфекцій. А стаціонар з онкохворими, психікарні! Широке застосування антибіотиків, імунодепресантів, хіміотерапії, променевої терапії, різноманітні лікувальні та діагностичні маніпуляції (кров'яні катетери, сечові катетери, ендоскопія, колоноскопія) сприяють розповсюдженню збудників ГСІ та інших інфекцій серед специфічного контингенту населення - серед хворих людей, з ослабленою ре-

зистентністю, з порушенням імунітету та відкритими вхідними воротами - дуже сприйнятливих, що забезпечує збуднику швидке розповсюдження. Епідемічний процес в такій популяції може підтримуватись також поступленням нових сприйнятливих людей, а також нових джерел інфекції.

Соціальні умови, які сприяють розповсюдженню госпітальних штамів інфекцій:

- це цілодобове перебування хворих у стаціонарі в тісному контакті;
- малі приміщення, багато хворих в одній палаті ;
- один туалет на відділення;
- недоліки поточної дезінфекції;
- порушення асептики і антисептики.

Понижена резистентність організму госпіталізованих хворих веде до того, що в лікувальних закладах можливі спалахи захворювань, які викликані не тільки патогенними збудниками, а також умовно патогенними і навіть мікробами - опортуністами. Мікроби – опортуністи – це непатогенні паразити, котрі призводять до розвитку патології тільки в екстремальних випадках, наприклад, у онкохворих на тлі променевої хвороби. В нормальних умовах вони зовсім нешкідливі.

Для встановлення умовно патогенної флори, як збудників госпітальної інфекції, має значення також характер взаємовідносин між самими хворими, між хворими і персоналом. У госпітальних умовах спостерігається підключення нових *додаткових шляхів і факторів передачі*. Крім того додаткові шляхи і фактори передачі формують нові незвичайні вхідні ворота, котрі в позалікарняних умовах не зустрічаються. В умовах стаціонару діє:

- 1) особливий побутовий шлях передачі – руки здорових людей, після дотику до контамінованих об'єктів зовнішнього середовища заносять збудника в організм (наприклад, під час годування дітей після їх туалету, під час порушення правил асептики в перев'язочних хірургічних відділень);
- 2) парентеральний шлях передачі під час ін'єкцій, операцій, переливання крові (зараження на вірусні гепатити В, С, Д і ВІЛ-інфекцію);
- 3) інвазійний шлях зараження під час медичних маніпуляцій (катетеризація сечового міхура, судин, ендоскопічне дослідження - сприяють заносу ГСІ через інструменти, прибори).

Часто відбувається формування додаткових вхідних воріт інфекції. Збудник попадає в незвичайні місця (плевральна порожнина, порожнина суглобів, очеревина, поверхня рани, сечовивідні шляхи), які не відповідають місцю локалізації збудника з традиційним механізмом передачі. Виділення з дихальних шляхів працівниками стаціонару протею, синьогнійної палички, призводять у госпіталізованих хірургічних хворих не до патології дихальних шляхів, а до раньової інфекції. Сапрофітна флора - *cl. tetani*, *dperphringes* - при попаданні в стерильні тканини та порожнини, які не мають місцевого опору і практично беззахисні, можуть давати тяжкі захворювання. В лікарняних умовах можлива активація ендогенної інфекції – аутоінфекція (персистенція збудника, носійство - сепсис, септичні ендокардити, наприклад після операції на серці).

Умови стаціонару формують так звані *госпітальні штами* збудника. Частіше всього під госпітальними штамами розуміють культури, які виділяють від хворих в стаціонарі. Перш за все вони характеризуються полірезистентністю до антибіотиків, стійкі до антисептиків і дезінфектантів. У госпітальних штамів є ще одна важлива ознака – підвищена вірулентність, яка забезпечується пасажем через ослаблені організми (має здатність активно розмножуватись в організмі ослабленого хворого за малих інфікуючих доз і в умовах стаціонару викликати захворювання). Формування госпітального штаму є відображенням процесу саморегуляції в умовах замкнутого колективу, який складається із людей з пониженою резистентністю.

Основні мікроорганізми, які викликають ВЛІ:

- коки: золотистий стафілокок, епідермальний стафілокок, стрептококи групи А, В, ентерококи;
- грам-негативні аероби: сальмонели, шигели, протей, цитробактер, ентеробактер, клебсієла, синьогнійна паличка;
- віруси гепатитів В, С, Д, ВІЛ, цитомегаловірус, віруси кору, вітряної віспи
- гриби роду кандіда;
- найпростіші, гельмінти.

Кишкові інфекції, головним чином, сальмонельоз і колієнтерит можуть розповсюджуватись в стаціонарах, як правило, серед дітей та новонароджених. Шигельоз, як госпітальна інфекція, має значення для психіатричних лікарень.

Госпітальний сальмонельоз – це антропонозна гілка в циркуляції збудника, яка забезпечує його збереження в особливій формі. Збудником госпітального сальмонельозу є, в основному, *Salmonella typhimurium*, котра виділяється в стаціонарах. Вона має суттєві відмінності від збудників харчового сальмонельозу. Виявлені біохімічні особливості – здатність розкласти інозит в 1 добу. Госпітальний штам був позначений як II R типу (має 6 біоваріантів, до 20 фаготипів). Сальмонели госпітального штаму резистентні до антибіотиків і нечутливі до індикаторних бактеріофагів міжнародної класифікації. Факт захворювання госпіталізованих людей у випадку зараження малими дозами через фактори передачі на котрих збудник не накопичується, свідчить про вибірккову підвищену вірулентність для людей (в той же час слабку вірулентність для мишей). Антигенна структура госпітальних штамів відрізняється від негоспітальних. Сьогодні встановлено, що всі виявлені особливості госпітальних штамів обумовлені позахромосомним спадковим матеріалом – плазмідами. Виявлено, що госпітальна популяція *S.t.m.* за плазмідною характеристикою неоднорідна (10 варіантів плазмідної структури), вона може циркулювати тільки в умовах стаціонару – поза лікарнями не зберігається як вид (може давати спорадичні випадки серед дітей раннього віку).

У дітей до 2 років, хворих на сальмонельоз, після короткої інкубації (до 7 днів) розвивається діарейний синдром, який супроводжується виділенням у зовнішнє середовище великої кількості збудника (10^7 - 10^8 в 1 г). Виділення збудни-

ка продовжується і в періоді реконвалесценції, і далі до 2-3 місяців, і більше. Зараження відбувається контактно-побутовим шляхом, але дуже своєрідно і, частіше всього, фактором передачі є руки працівників відділення, так як туалет дітей і їх годування здійснюють одні і ті ж особи, вони заражають дітей, а також оточуючі предмети, медикаменти. Є дані про можливість передачі збудників через повітря (повітряно-краплинний, повітряно-пиловий шлях передачі).

Ознаки госпітального сальмонельозу:

- 1) повільний розвиток спалахів;
- 2) естафетність передачі;
- 3) відсутність зв'язку з харчовими продуктами (особливо наглядно серед грудних дітей) і з водою;
- 4) висока контагіозність багатьох об'єктів, яких торкався хворий та обслуговуючий персонал;
- 5) високий ступінь збереження на об'єктах зовнішнього середовища (виявляють або біля ліжка хворого - тумбочка, стінка, чисте судно або на робочому місці медсестри - полиця, де зберігаються медикаменти, поверхня флакона з рідиною для ін'єкцій, з бікса, із стола з дезінфектантами). Знаходять збудника навіть після дезінфекції, спостерігаються повторні хвилі захворювань однотипним збудником. В ураженому стаціонарі зупинити розвиток внутрішньолікарняного сальмонельозу надзвичайно важко, тому для боротьби проводять радикальні міри (закриття стаціонару, виписка всіх хворих, багаторазова дезінфекція по типу заключної з послідувачим косметичним ремонтом). В пологових будинках і дитячих стаціонарах повинно проводитись бактеріологічне обстеження персоналу під час вступу на роботу, а також за епідепоказаннями. Особи, які виділяють збудника сануються. Вагітні обстежуються на кишкову групу. За наявності клінічних даних, породіль з проносом направляють в обсерваційний відділ. У випадку планової госпіталізації у дитячі стаціонари необхідно в поліклініці провести бактеріологічне обстеження дитини. При поступленні в ургентному порядку досліджується кал і сеча на сальмонельоз дитини і матері, при проносах їх госпіталізують в бокси. Основна увага в стаціонарах направлена на протиепідемічний режим, згідно з інструкціями - вологе прибирання із застосуванням дезінфікуючих розчинів, постійне миття рук персоналом і їх дезінфекція після туалету дітей, перед годуванням. Змиви з об'єктів, як правило, позитивні там, де їх торкався тільки персонал, а де - тільки матері - змиви негативні. У випадку закриття стаціонару на карантин виписка дітей проводиться тільки додому, не можна переводити в інші стаціонари навіть незахворівших на сальмонельоз дітей. Всі хворі повинні бути негайно ізолювані, переведені в інфекційні стаціонари. Активне виявлення хворих і носіїв в пологових будинках відбувається при обстеженні всіх породіль і співробітників.

Колі-інфекція або колі-ентерити як самостійна ендемічна інфекція була спочатку описана на основі внутрішньолікарняних спалахів.

Кишкові палички, які викликають патологічний процес у кишечнику, підрозділяють на 3 групи:

- ентеропатогенні кишкові палички (ЕПКП), вегетація котрих в тонкому кишечнику, головним чином, у дітей до року, веде до розвитку колі-ентериту;
- ентероінвазійні дезинтерієподібні кишкові палички, які викликають патологію у дистальному відділі товстого кишечника (хворіють частіше дорослі);
- фентеротоксигенні кишкові палички, викликають холероподібний ентерит.

Внутрішньолікарняні спалахи в даний час, в основному, викликаються І-групою (O20, O25, O26, O33, O44, O55, O142, O111), крім того, почав розповсюджуватись O18- - штам, який відносять до ентеротоксигенних. Всі ЕПКП мають O- і H-антигени, поділяються по O-антигену на багато серотипів, по H-антигену теж на ряд типів. Патогенність різних O- груп не рівнозначна, O111 - особливо патогенний. В процесі епідемічної циркуляції патогенність змінюється, часто посилюється, характеризується полірезистентністю до антибіотиків, яку набувають за рахунок плазмідної кон'югації. Уражує дітей до року, частіше першого півріччя, ще точніше - новонароджених перших 2 місяців життя. Бувають спалахи в пологових будинках (O111, O55, O33, O26, O18, O118), хворіють недоношені діти, на штучному вигодовуванні, при цілодобовому сумісному перебуванні в палатах ново народжених. Джерело інфекції частіше всього – хворі діти, породілля. У дітей з колі-ентеритом збудник виділяється в перший тиждень в дуже високій концентрації (мільярди клітин на 1 г випорожнень), в чистій культурі, відбувається повне витіснення нормальної флори. Спостерігаються і легкі форми, і носійство (носійства більше). Збудник стійкий у зовнішньому середовищі. Шлях передачі контактно-побутовий, як і при сальмонельозі. Несприйнятливість до ЕПКП після року не пов'язана з імунітетом, а є результатом розвитку травної системи дитини протягом першого року життя. Знаходження ЕПКП в ротоглотці, порожнині носа, в повітрі, в пилу свідчить про можливість аерозольного шляху передачі. Протиепідемічні заходи проводяться як при госпітальному сальмонельозі.

Вірусні гепатити становлять важливу проблему госпітальної патології, перш за все, вірусний гепатит В і Д, вірусний гепатит С, при котрих ведучим є парентеральний шлях передачі. Ці захворювання мають тривалий інкубаційний період 3-6 місяців, тому простежити, де хворий заразився, важко. Групами ризику на захворюваність на вірусні гепатити є, перш за все, медичні працівники (лаборанти, маніпуляційні сестри, хірурги, стоматологи, гінекологи, працівники станції переливання крові, відділень гемодіазу). Медики хворіють на вірусні гепатити в 5 разів частіше, ніж інше населення. Другу велику групу складають ін'єкційні наркомани, особи із невпорядкованим статевим життям, гомосексуалісти, повії. Досить часто люди заражаються в лікарнях (тублікарнях, шкірвен диспансерах, гематологічних і хірургічних відділеннях, у відділенні гемодіалізу, стоматкабінетах), але захворювання розвивається після виписки із стаціонару через 2-6 місяців, тому людина не завжди пов'язує своє захворювання із перебуванням у стаціонарі. Причому багато безсимпто-

мних форм і носійства (співвідношення маніфестних і безсимптомних форм складає 1:100), під час переливання крові маніфестних форм більше (1 мл крові містить до 10⁶-10⁹ інфікуючих доз, тому достатньо проникнення мінімальної кількості інфікованої крові на інструментах, щоб людина заразилася на гепатит).

Для профілактики парентеральних гепатитів, також і ВІЛ-інфекції проводиться обмеження донорського матеріалу: крові, кісткового мозку, органів і тканин з використанням високоінформативних методів імунодіагностики (ІФА, ПЛР). Максимально скорочується застосування медичного інструментарію багаторазового використання і впроваджуються в практику інструменти одноразового використання. Необхідно проводити роботу по обмеженню необґрунтованих інструментальних втручань і обмежень, ін'єкцій, інвазійних процедур. ВООЗ рекомендує впроваджувати програму «УМП» (універсальних мір профілактики), вона заснована на концепції «кожен пацієнт може бути зараженим на вірусний гепатит і ВІЛ-інфекцію». Під час надавання допомоги будь-якому хворому треба дотримуватись правил перестороги. Особлива увага звертається на недопущенні контакту з кров'ю хворих, як можливого фактора передачі. Медичний працівник повинен бути забезпечений сучасними засобами індивідуального захисту (рукавиці, окуляри, маска, халат). Повинна проводитись дезінфекція і передстерилізаційна обробка голок, шприців багаторазового використання, операційного, стоматологічного, гінекологічного та ендоскопічного інструментарію. В останній час служба крові веде активну роботу, пов'язану з контролем донорської крові на присутність HBs Ag, анти-HBc, антитіл до HCV, HDV, ВІЛ. Важливе значення має своєчасне тестування хворих із груп ризику на маркери вірусних гепатитів і ВІЛ-інфекцію. Профілактика ятрогенних вірусних гепатитів і ВІЛ-інфекції - це обов'язкова стерилізація медичного інструментарію, а також забезпечення ЛПЗ одноразовим інструментом. Проводиться вакцинація новонароджених проти гепатиту В в 1-ий день життя, в 1, 6 місяці, вакцинація дорослих - в групах ризику. Велике значення має і саносвітня робота серед наркоманів, підлітків у навчальних закладах.

Інфекції дихальних шляхів при проникненні в стаціонар (хворий, носій), через виключну активність механізму передачі, можуть розповсюджуватись дуже швидко. В дитячих стаціонарах небезпечні всі респіраторні інфекції, у дорослих стаціонарах можуть отримати розповсюдження грип та інші ГРВІ, кір, вітряна віспа, в рідкісних випадках - менінгококова, стрептококова інфекції, дифтерія. Занесення інфекції може пройти не поміченим, коли хворий поступає в інкубаційному періоді або з легкими або атиповими формами. Можуть занести інфекцію медичні працівники, які хворіють на ГРЗ та продовжують працювати, або носій менінгококу, дифтерії серед персоналу. Розповсюдженою клінічною формою респіраторної ВЛІ є стрептококові захворювання. До них відносяться скарлатина, гострі ураження дихальних шляхів, які перебігають з синдромом ГРЗ, гострого тонзиліту, бронхіту, пневмонії. Збудником стрептококової інфекції є β-гемолітичний стрептокок. Сприйнятливність людей до стрептококової інфекції висока.

Коли лікар бачить хворого з проявами катару верхніх дихальних шляхів, він не повинен ставити діагноз ГРВІ, тому що катар в дихальних шляхах може бути викликаний стрептококом, іншими бактеріальними збудниками. Треба поставити діагноз ГРЗ до етіологічного підтвердження.

Про кожного хворого на *скарлатину* надсилають повідомлення у СЕС (ф. 058). Госпіталізацію проводять за клінічними і епідеміологічними показаннями. Обов'язковій госпіталізації підлягають хворі з важким перебігом скарлатини.

Епідемічні показання для госпіталізації:

- 1) тих, що живуть в сімейних гуртожитках;
- 2) при наявності в сім'ї чи в комунальній квартирі інших дітей віком від 3 місяців до 7 років, що не хворіли на скарлатину;
- 3) дорослих, що працюють у дошкільних закладах, 1-2 класах школи, хірургічних та пологових відділеннях, лікарнях і поліклініках для дітей, молочних кухнях.

Ізоляція хворого продовжується не менше ніж 10 днів від початку захворювання. Реконвалесцентів – дітей, що відвідують дитячі заклади і перші два класи школи, допускають у колективи через 22 дні від початку захворювання. Реконвалесцентів – дорослих з декретованої групи переводять на 12 днів після клінічного одужання на іншу роботу, де вони є епідемічно небезпечними. Тих контактних дітей, що спілкувалися з хворими у дома, не допускають у колектив дитячих закладів або 1-2 класів школи протягом 7 днів. За дорослими контактними, які працюють в названих закладах, здійснюють 7-денний медичний нагляд (без усунення від роботи). Якщо хворий залишається вдома, термін нагляду та карантину збільшується до 17 днів. У дитячому колективі встановлюють карантин на 7 днів із щоденним оглядом ротоглотки та шкіри і термометрією. Виявлених хворих ізолюють від колективу на 12 днів, проводять дезінфекцію та термінову профілактику.

Профілактичні заходи під час респіраторних інфекцій: ретельний огляд дитини під час надходження до стаціонару, ізоляція всіх джерел інфекції (хворі, носії). Для виявлення носіїв у випадку виникнення спалаху дифтерії або менінгококової інфекції призначається обстеження всіх контактних осіб і персоналу, хворих, які тривалий час знаходяться в лікарні. В стаціонарі встановлюється режим карантину. Дезінфекція ефективна тільки у випадку бактеріальних повітряно-крапельних інфекцій. Якщо спалах набуває розмаху, можлива вакцинація. В якості екстреної профілактики можуть бути використані оксолінова мазь, дібазол, антибіотики, імуноглобуліни.

Гнійно-септичні інфекції збірне поняття для захворювань, які клінічно проявляються гнійно-запальними процесами в різних органах і тканинах і викликаються багатьма мікроорганізмами.

Перелік захворювань, які відносяться до гнійно-септичних інфекцій, включає декілька десятків нозологічних форм із різних класів.

I клас. Інфекційні захворювання і паразитарні захворювання - сепсис, бешиха;

- VI клас. Захворювання нервової системи – гнійні менінгіти;
- VII клас. Захворювання системи кровообігу – гострі міокардити, гострі ендокардити, гострі перикардити;
- VIII клас. Захворювання органів дихання – пневмонія, абсцес легень;
- IX клас. Хвороби органів травлення – перитоніт ;
- X клас. Хвороби сечової системи - пієлонефрит, абсцес нирки, цистит, уретрит, уросепсис;
- XI клас. Післяпологові ускладнення – мастит, ендометрит;
- XII клас. Хвороби шкіри і підшкірної клітковини - флегмона, абсцес, піодермія;
- XIII клас. Хвороби кістково-мозкової системи - гострий артрит, остеомиєліт, травми і ускладнення після хірургічних втручань - нагноєння рани, ложа кардіостимулятора.

Широта розповсюдження гнійно-септичних інфекцій зумовлена технічним ускладненням діагностичних і лікувальних маніпуляцій, агресивністю медичних втручань, наростаючою тенденцією до зниження імунологічної реактивності пацієнтів, розширенням показань до антибіотико-терапії, причому з переважним призначенням препаратів IV покоління. Створення лікувально-профілактичних комплексів із різноплановими за профілем підрозділами сприяють широкій циркуляції мікроорганізмів шляхом переміщення пацієнтів і персоналу.

В акушерських і неонатологічних стаціонарах найбільшу небезпеку для розвитку гнійно-септичних інфекцій становлять питтєві розчини для допоювання новонароджених, відкриті лікарські форми, що тривало використовуються, прилади або їх частини, які контактують із слизовими оболонками новонароджених, зволожувачі апаратів для подання повітря в кювети, руки персоналу.

У структурі ВЛІ значну частину складають післяопераційні ускладнення. До факторів ризику виникнення післяопераційних хірургічних ускладнень відносяться:

- тривала госпіталізація хворих до операції;
- антибіотикотерапія за декілька днів до операції;
- тривалість оперативного втручання;
- недостатній гемостаз;
- травматичність операції.

В опікових, травматологічних і акушерських стаціонарах ведуча роль належить стафілококу, в урологічних стаціонарах - Грам-негативним бактеріям, в стоматологічних - анаеробам. Грам-негативні бактерії і стафілококи викликають тяжкі інфекції, що ведуть до загибелі хворих, стрептококи приводять до більш легких форм гнійно-септичних інфекцій. Можлива змішана інфекція. Для виділених госпітальних штамів характерна висока стійкість до антибіотиків (70-90%), особливо до пеніцилінів.

У відділеннях «гнійної» хірургії у посівах з ран частіше виділяють госпітальні штами золотистого або епідермального стафілокока, кишкову паличку. У відділеннях абдомінальної хірургії, де виконуються екстрені операції, в

посівах із нагноєних післяопераційних ран переважають мікроби кишкової групи, які вже були в організмі хворого до його госпіталізації, що може вказувати на недостатню санацію черевної порожнини. Висівання неідентичних збудників може бути наслідком транслокації інфекції, яка пов'язана зі зниженням антиінфекційної резистентності організму і активацією ендогенної флори. Розвиток бактеріємії (частіше стафілококовий сепсис) можна вважати індикатором вторинного імунодефіциту.

Метою хірургічної профілактики є запобігання інфекцій, які виникають внаслідок інвазійних втручань або прямо пов'язані з ними. Вона полягає у створенні необхідної концентрації антибіотика в тканинах до моменту мікробної контамінації і підтримки цієї концентрації протягом тривалого часу. Антибактеріальні препарати для профілактики ВЛІ слід призначати при виконанні так званих «брудних», «забруднених» і «умовно чистих» операцій, тобто при наявності попередньої або супутньої інфекції, запального процесу, а також під час дуже тривалих і травматичних із значною крововтратою, із вскриттям шлунково-кишкового тракту, урологічних, гінекологічних, пульмонологічних операцій без ознак інфекції. Не слід застосовувати антибіотики при виконанні «чистих» операцій.

Профілактичне застосування антибіотиків не замінює загальноприйнятих методів асептики і антисептики.

5.2 Профілактика внутрішньолікарняних інфекцій. Стерилізація

Профілактика госпітальних інфекцій і боротьба з ними визначається не тільки досконалістю режимних заходів, але також структурою і плануванням лікарняних приміщень.

Під час проектування нових лікарняних об'єктів необхідно залучати до розробки епідеміолога-спеціаліста з госпітальної епідеміології. Настав час повністю відмовитись від перебування в одному відділенні дітей і дорослих. Для зменшення перебування хворого в стаціонарі необхідно створювати при ньому потужний діагностичний і поліклінічний комплекс. Важливо переглянути проекти пологових будинків, передбачити в них можливість обслуговування новонароджених матір'ю.

Провідна роль в реалізації епіднагляду за ВЛІ належить клініко-мікробіологічному моніторингу в кожному стаціонарі, постійному стеженню за циркуляцією умовно патогенних і патогенних збудників в межах стаціонару, епідеміологічному розслідуванню спалахів внутрішньолікарняних інфекцій з встановленням джерела інфекції, механізму передачі та етіологічного агента.

Застосування дезінфекційних середників з широким спектром антимікробної активності, лабораторно обґрунтована систематична ротація дезінфектантів дозволяють зменшити частоту гнійно-септичних післяопераційних ускладнень та госпітальних інфекцій.

Для запобігання формування у госпітальних штамів резистентності до дезінфектантів різних груп повинна проводитись диференціація об'єктів зне-

зараження в залежності від рівня їх мікробної контамінації у внутрішньолікарняних умовах (критичні, напівкритичні, некритичні). У залежності від цього відповідні об'єкти підлягають або стерилізації, або дезінфекції різних рівнів (високого, проміжного, низького).

Стерилізація - повне звільнення речовини або предметів від всіх мікроорганізмів шляхом дії на них фізичних або хімічних агентів. Це основа асептики - системи заходів щодо запобігання ВЛІ. У ЛПЗ стерилізації підлягають вироби медичного призначення ба гаторазового використання, що контактують з рановою поверхнею, кров'ю, слизовими оболонками людини. Вироби одноразового використання і стандартні розчини для внутрішньовенного введення стерилізуються виробником.

Стерильність предметів, перш за все, залежить від системи організації процесу стерилізації (централізована, децентралізована, змішана). Основою високої ефективності стерилізації у централізованій стерилізаційній (ЦС) є поточність технологічного процесу. Першим етапом має бути *дезінфекція* медичного інструментарію у відділеннях ЛПЗ, після якої медичні вироби відправляються в ЦС. Наступний етап підготовки об'єкта до стерилізації – якісна *передстерилізаційна очистка* предметів від крові, жирових і білкових забруднень, залишків лікарських препаратів, котра повинна бути максимально механізована. Ручна очистка включає в себе: ополіскування у проточній воді; замочування у 0,5% розчині мийного засобу, змішаного 1:1 з 6% перекисом водню, можлива обробка ультразвуком у мийному розчині; миття кожного інструменту щіткою у мийному розчині; ополіскування проточною і дистильованою водою; вакуумна сушка. Однак, ручна очистка малоефективна. Після просушування підготовлені предмети упаковують і поміщають у бікси.

Стерилізація здійснюється одним із наступних методів: фізичним або хімічним.

До *фізичних методів* відносяться: обробка сухим гарячим повітрям, паром під тиском, ультразвуком; інфрачервоне і радіаційне опромінення, фільтрування через спеціальні фільтри.

До *хімічних методів* відносять газовий (окисом етилену чи бромидом метилу) і обробку хімічними агентами (6% розчин перекису водню, 1% розчин дезоксону, надоцтова і надмурашина кислота). Після хімічної стерилізації вироби підлягають дегазації або відмиванню від хімічних агентів у стерильній воді.

Найбільш універсальний метод це парова стерилізація під тиском (автоклав). У сучасних апаратах і установках (типу GE і Ж) із складним вакуумпульсуючим принципом видалення повітря із камер ефективність стерилізації досягає 100%.

Контроль якості передстерилізаційного очищення від крові проводять за допомогою бензидинової або амідопірінової проби, залишки мийних засобів визначають фенолфталеїновою пробою.

Питання та завдання для самоконтролю

1. Які особливості «госпітальної» популяції людей?
2. Які основні збудники можуть викликати госпітальні інфекції?
3. Назвіть особливості госпітальної популяції збудників.
4. Які профілактичні заходи застосовуються для попередження виникнення парентеральних гепатитів?
5. Якими шляхами передаються кишкові і гнійно-септичні госпітальні інфекції?
6. Які режимні та організаційні протиепідемічні заходи повинні проводитись у стаціонарах?
7. Які входні ворота існують для ВЛІ?

ЛЕКЦІЯ 6

ВСТУП. ПРЕДМЕТ, ЗАДАЧІ І МЕТА ТОКСИКОЛОГІЇ. СПЕЦІАЛІЗОВАНА ТЕРМІНОЛОГІЯ

План

- 6.1. Історія розвитку токсикології.
- 6.2. Структура токсикології.
- 6.3. Основні завдання та напрямки токсикології.
- 6.4. Забруднення, що викликані токсикантами.
- 6.5. Умови впливу токсикантів.

6.1 Історія розвитку токсикології

У ХХ столітті бурхливий розвиток промисловості пов'язаний із розширенням кола хімічних речовин, які використовуються у всіх сферах людської діяльності. У цьому полягає об'єктивна причина постійного посилення хімічної небезпеки як для оточуючого середовища, так і для людини, тваринного та рослинного світу.

Для кращого розуміння предмету, мети та задач токсикології необхідно ознайомитися з її основами.

Загальноприйнятого визначення токсикології наразі не існує. У перекладі з грецької: *toxicon* – отрута, *logos* – наука. *Токсикологія* – наука про отрути. Більшість авторів, по суті, повторюють саме це визначення, уточнюючи важливі, на їх погляд, характеристики предмету. До числа таких, безсумнівно, відносяться реакції біооб'єктів (організмів) на дію хімічної речовини, механізми їх розвитку і т.д.

Так, наприклад, радянський токсиколог Баженов С.В. у 1964 р. визначив: "*Токсикологія* – наука, яка вивчає отруйні речовини та їх вплив на рослинний і тваринний організм".

У 1972 р. Голіков С.Н. зазначив: "*Токсикологія* – наука, яка вивчає закономірності розвитку та течії патологічного процесу (отруєння), що спричинений впливом на організм людини або тварини отруйних речовин".

В основі усіх понять полягає представлення про токсикологію, як про науку, яка вивчає особливу групу речовин, що іменуються отрутами, отруйними, шкідливими, отруйними речовинами та ін.

Всі характеристики даної області науки можливо було б прийняти за умови чіткого визначення самого поняття «отрута». Однак, не зважаючи на багаточисельні спроби, зробити це не вдається. Визначення цього поняття являє одну з найскладніших задач в токсикології. Існує багато визначень поняття «отрута», проте не всі їх можна назвати влучними.

Ще на початку ХІХ століття засновник наукової токсикології Матео Жозе Бонавентура Орфіла (1814) писав: «*Отрута* – речовина, яка у малих кількостях, будучи приведена у зіткнення із живим організмом, порушує здоров'я або знищує життя».

У 1907 р. Косоротов Д.П. (піонер токсикології, професор Російської військово-медичної академії, автор одного з перших підручників з токсикології) зазначав: «Отрутами називаються речовини, які, будучи введені в організм у малих кількостях, в силу своїх хімічних властивостей, можуть спричинити розлад здоров'я або саму смерть».

У цих визначеннях підкреслюється одна важлива, на думку авторів, характеристика отрут: мала кількість, що необхідна для провокації отруєння. Однак, що вважати малою кількістю?

Так, наприклад декілька нанограм ботулотоксину, що введені внутрішньобрюшинно експериментальним тваринам, призводили до їх загибелі. Разом з тим найпоширенішою «отрутою» сучасності є спирт та його сурогати, що викликають отруєння при надходженні в організм у кількості десятків і сотень грам.

В табл. 6.1 наведено найпоширеніші отрути різного походження та їх летальну дозу для лабораторних мишей під час внутрішньочеревного введення.

Таблиця 6.1 - Порівняльна токсичність деяких речовин для білих мишей

Речовина	Джерело	Токсичність (LD ₅₀) мкг/кг
Ботулотоксин	Бактерії	0,0003
Тетанотоксин	Бактерії	0,001
Батрахотоксин	Земноводні	2
Рицин	Рослини	3
Тетродотоксин	Риби	8
Бунгаротоксин	Змії	14
Діоксин	Синтетичний	200
Курарін	Рослини	500
Іприт	Синтетичний	8600
Ціанід натрію	Синтетичний	10000
Талію сульфат	Сіль	35000
Атропін	Рослини	90000
Метанол	Синтетичний	1000000

Тетанотоксин - надзвичайно сильної діючий нейротоксин, що продукується вегетативними клітинами *Clostridium tetani* в анаеробних умовах, є причиною м'язових спазмів при правці. Невідомо, яку функцію виконує цей токсин в природних для бактерії умовах (грунті). Для людей смертельна одноразова доза токсину становить 0,2-0,3 мг.

Батрахотоксин (від грец. *βάτραχος* - «жаба» і *τοξίνη* - «отрута») - органічна речовина, сильна отрута небілкової природи з групи стероїдних алкалоїдів. Батрахотоксин може міститися в шкірних залозах деяких видів жаб-древозазів, у птахів роду дроздових мухоловок з Нової Гвінеї, які отримують цей токсин під час поїдання жуків. Дана отрута має сильну кардіотоксичну дію, паралізує дихальну мускулатуру, серцевий м'яз та м'язи кінцівок, може призводити до зупинки серця та смерті.

Тетродотоксин - сильна небілкова отрута природного походження, нейропаралітичної дії. Велика кількість тетродотоксину міститься в рибах із загону Чотиризубі (*Tetraodontiformes*), внаслідок гастрономічного інтересу найбільш відома з них риба іглобрюх або фугу (отрута є в печінці, молоці та ікрі). Також тетродотоксин можуть синтезувати деякі бактерії. Тетродотоксин легко всмоктується в кров та швидко проникає через різні біологічні бар'єри організму, накопичуючись переважно в нирках та серці.

Альфа-бунгаротоксин - це білковий нейротоксин, який виробляється в отруйних залозах змії *Bungarus multicinctus*.

От чому із сучасних визначень, що таке «отрута», її кількісні властивості зовсім опускають.

«Отрутою називається всяка хімічна речовина, здатна заподіяти смерть або серйозне ушкодження здоров'ю дією на тканини або соки тіла» вважав Пелікан Е.В., який був засновником науково-експериментального напрямку в токсикології.

Саватєєв Н.В. (1978) писав: «Можна визначити отруту як міру (єдність кількості і якості) дії хімічної речовини, у результаті якої за певних умов виникає отруєння».

Із всіх цих визначень випливає, що за тих або інших умов будь-яка речовина може стати отрутою.

У 1936 р. один з засновників радянської промислової токсикології, вчений і педагог Н.В. Лазарєв писав: «Отрута – суть речовини, що викликає ушкодження організму немеханічним шляхом».

Наразі людству відомо близько 10 мільйонів хімічних сполук. З них більше 60 тисяч широко використовуються в побуті, медицині, на виробництві й у сільському господарстві. І ця кількість речовин продовжує рік у рік збільшуватися (за деяким даними приблизно на 1000 найменувань щорічно). І більша їх частина за певних обставин може заподіяти «серйозну шкоду здоров'ю».

У зв'язку з цим, дуже важко виділити із всієї сукупності хімічних речовин навколишнього світу, природних і синтезованих людиною, якусь групу, позначувану як «отрута». Так у ХІХ столітті відомий французький судовий медик Тардєс виказав думку про те, що: «Отрут у науковому сенсі слова немає».

Накопичені людством знання давно призвели до усвідомлення того факту, що практично будь-яка хімічна речовина, у залежності від діючої кількості, може бути нейтральною, корисною або шкідливою для організму (тобто виступати як отрута).

Уперше на це вказав ще у ХV столітті видатний лікар, хімік, засновник ятрохімії Теофраст Бомбаст фон Гогенгейм (Парацельс), якого звинувачували в отруєнні хворих солями металів, які він застосовував як ліки: «Усе є отрута. Ніщо не позбавлене отруйності. І тільки доза відрізняє отруту від ліків».

Таким чином, поняття про отруту ніяк не може бути покладене в основу визначення токсикології.

Історія розвитку вчення про шкідливу дію різних речовин на організм людини сягає часів Гіппократа (близько 460-370 р. до н.е.) і пов'язана з іме-

нами Галена (близько 130-200 рр.), Парацельса (1493-1541 рр.), Рамаццині (1633-1714 рр.), в дослідженнях яких вивчення професійних отруєнь, головним чином оксидом вуглецю, важкими металами, займало чисельне місце. Як відомо, оксид вуглецю – сильна отрута, що порушує доставку кисню тканинам. Під його дією гемоглобін еритроцитів крові починає переносити від легень до тканин СО замість O_2 . У загибелі Стародавнього Риму важливу роль зіграли масові отруєння жителів сполуками свинцю в зв'язку з прокладанням водопроводів з свинцевих труб.

Токсикологія як наука склалася в кінці XIX в. У другій половині XIX – початку XX ст. було розпочато вивчення дії шкідливих промислових речовин на організм експериментальних тварин, в якості яких зазвичай використовували щурів і мишей. Експериментальний метод в токсикологію ввів французький фізіолог Клод Бернар (1813-1878), який вивчав дію на живий організм отрути кураре (1844). 22 квітня 1915 року в Бельгії (на північ від Іпру) німці вперше застосували в якості отруйної речовини (ОВ) хлор. Втрати від ОВ в Першу світову війну склали більше мільйона осіб. У 1937 р. в Німеччині був відкритий табун, пізніше - інші, більш отруйні нервово-паралітичні гази (зарин, зоман).

Під час Другої Світової війни німці використовували в газових камерах в концтаборах синильну кислоту і її солі. *Синильна кислота* (HCN) - найсильніша синтетична отрута; безбарвна, прозора рідина з запахом гіркого мигдалю, смертельна доза для людини - 0,06 г. Синильна кислота та її солі (ціаністий калій і ціаністий натрій) паралізують клітинне дихання. В результаті тканинної гіпоксії, що розвивається під впливом синильної кислоти, в першу чергу порушуються функції центральної нервової системи.

Роботи з токсикологічної оцінки нових речовин ведуться на гігієнічних кафедрах медичних вузів, в токсикологічних лабораторіях санітарно-епідеміологічних станцій, де розробляються санітарні норми і правила роботи з шкідливими хімічними продуктами, розробляються рекомендації щодо забезпечення безпечних умов праці. Жодна хімічна сполука не вводиться в виробництво і не застосовується без попередньої токсикологічної оцінки в експериментах на тваринах.

Особливо широкий розвиток токсикологія отримала після створення в 1980 р. Міжнародної спілки токсикологів (International Union of Toxicology; IUTOX) на 2-му Міжнародному конгресі токсикологів в Брюсселі.

Виходячи із всього вищезгаданого, *токсикологія* – це наука, яка вивчає механізми шкідливої дії речовин на організм людини і тварин, закономірності, що розвиваються при цих патологічних процесах, розробляє методи діагностики, лікування та профілактики отруєнь.

Всі хімічні речовини, мають певну властивість, у силу якої їх контакт із біологічними системами може мати згубні наслідки для останніх. Ця властивість – *токсичність*. *Токсичність* – це основне поняття сучасної токсикології. У загальній формі можна визначити токсичність, як властивість (здатність) хімічних речовин, діючи на біологічні системи немеханічним шляхом, викли-

кати їх ушкодження або загибель. А стосовно до організму людини, – здатність викликати порушення працездатності, захворювання або загибель.

Токсикологія – розділ медицини, що вивчає властивості отруйних речовин, механізм їх дії на живий організм, сутність спричиненого ними патологічного процесу (отруєння), методи його лікування і попередження.

Метою токсикології, як області людської діяльності - є безперервне вдосконалення системи заходів, засобів і методів, що забезпечують збереження життя, здоров'я й професійної працездатності окремої людини, колективів і населення в цілому в умовах повсякденного контакту з хімічними речовинами й при надзвичайних ситуаціях.

6.2 Структура токсикології

Токсикологічна наука представлена декількома основними напрямками.

Експериментальна токсикологія вивчає загальні закономірності взаємодії речовин і біологічних систем (залежності: «доза токсиканта – ефект», «будова токсиканта – ефект», «умови взаємодії – ефект»), механізми формування й плину токсичного процесу; розглядає проблеми токсикології в еволюційному аспекті; розробляє методологію екстраполяції даних, отриманих у експериментах на тваринах, на людину; забезпечує рішення практичних завдань, що стоять перед профілактичною й клінічною токсикологією.

Профілактична токсикологія вивчає токсичність нових хімічних речовин; встановлює критерії їхньої шкідливості, обґрунтовує та розробляє гранично допустимі концентрації (ГДК) токсикантів, нормативні й правові акти, що забезпечують збереження життя, здоров'я, професійної працездатності населення в умовах хімічного впливу та здійснює контроль за їхнім дотриманням.

Клінічна токсикологія - область практичної медицини, пов'язана з наданням допомоги під час гострих токсичних ураженнях, виявленнях і лікуваннях патології, що обумовлені дією професійних шкідливостей та ін. У рамках клінічної токсикології вдосконалюються засоби й методи діагностики й лікування гострих інтоксикацій, вивчаються особливості впливу професійних хвороб, викликаних дією хімічних речовин на організм.

Військова токсикологія – галузь військової медицини, що вивчає вплив на організм людини бойових отруйних речовин (БОР), вибухових газів, компонентів ракетного палива, технічних рідин, які використовують у військах. Військова токсикологія являє собою науково-практичну основу медичного забезпечення військ в умовах застосування хімічної зброї, аварій на хімічно небезпечних об'єктах та лікувально-профілактичного забезпечення особового складу, який працює з токсичними речовинами. Як окрема дисципліна виникла в роки першої Світової війни, коли для ураження особового складу почали широко застосовувати БОР.

Ветеринарна токсикологія - наука, що вивчає властивості отруйних (неприйнятних для організму) речовин, їх дію на організм сільськогосподарських і диких промислових тварин, у тому числі птахів, риб, бджіл; шляхи

перетворення отрути в організмі; накопичення в органах і тканинах тварин; виділення з молоком і яйцями. У завдання ветеринарної токсикології також входять розробка методів діагностики, профілактики і лікування отруєнь тварин, встановлення максимально допустимих рівнів залишкових кількостей (МДР) пестицидів та інших токсичних речовин в кормах і продуктах харчування та методів їх аналізу і проведення на цій підставі ветеринарно-санітарної оцінки продуктів тваринництва, кормів тощо.

Екологічна токсикологія, або екотоксикологія, представляє собою міждисциплінарний науковий напрямок, що вивчає дію шкідливих хімічних речовин, які знаходяться в навколишньому середовищі, на живі організми та їх популяції, які входять до складу екосистем, - від мікроорганізмів до людини. Це визначення екотоксикології як самостійного наукового напрямку було введено в 1969 р., коли на Міжнародному науковому комітеті з проблем навколишнього середовища була організована спеціалізована робоча комісія з екологічної токсикології. В 1978 р. на конференції Міжнародного наукового комітету з проблем навколишнього середовища було прийнято визначене визначення екотоксикології як «міждисциплінарного наукового напрямку, пов'язаного з вивченням токсичних ефектів дії хімічних речовин на живі організми, переважно на основі популяцій організмів та біоценозів, що входять до складу екосистем. Вона вивчає джерела надходження шкідливих речовин у навколишнє середовище, їх розподіл та перетворення в навколишньому середовищі, дію на живі організми. Людина, без сумніву, є найвищою ступеню в ряді біологічних мішеней».

Початок розвитку наукової екотоксикології відносять до 1962 р., коли з'явилася книга Рейчел Карсон «Мовчазна весна», у якій автор описує випадки масової загибелі птахів і риб від безконтрольного використання пестицидів. Карсон Р. зробила висновок, що вплив полютантів на дику природу перевищують аналогічні наслідки і для людини. Ця книга привернула загальну увагу. З'явилися суспільства захисту навколишнього середовища, урядові законодавчі акти, що регламентують викиди ксенобіотиків. Із цієї книги і почався розвиток нової галузі науки - екотоксикології.

У самостійну науку екотоксикологію виділив Рене Траут, який уперше, в 1969 р., зв'язав між собою два різних предмети: екологію (науку про взаємини, які визначають поширеність й перебування живих істот) і токсикологію. Насправді, ця область знань містить у собі, крім зазначених, елементи й інших природничих наук, таких як хімія, біохімія, фізіологія, популяційна генетика та ін.

Певний час у рамках екотоксикології стали виділяти, як самостійний напрямок, один з її розділів, що одержав назву «токсикологія навколишнього середовища».

З урахуванням умов (переважно особливостей професійної діяльності), у яких найбільш імовірний вплив того або іншого токсиканта на організм людини, у токсикології іноді виділяють промислову, сільськогосподарську, комунальну токсикологію, токсикологію спеціальних видів діяльності та ін.

6.3 Основні завдання токсикології

Основними завданнями токсикології є:

- виявлення та характеристика токсичних властивостей хімічних речовин, здатних викликати в організмі людини чи тварини патологічні зміни, а також вивчення умов, за яких ці властивості з'являються, поширюються й зникають. Взаємодія отрути з організмом вивчається у двох аспектах: як впливає речовина на організм (Токсикодинаміка) і що відбувається з речовиною в організмі (Токсикокінетика);

- визначення зони токсичної дії хімічної речовини, що становить зміст токсикометрії (Токсикометрія);

- вивчення клінічних та патоморфічних ознак інтоксикації при різних шляхах надходження отрути в організм. У цьому аспекті інтоксикація характеризується як хімічне ураження організму, тому завдання токсиколога - встановити локалізацію дії отрути та загальну реакцію організму. Одержання інформації про токсичне ураження організму необхідне для використання ефективних протиотрут (антидотів) та інших засобів лікування людини, а також засобів запобігання отруєнню. У зв'язку з цим велике значення має визначення вибіркової токсичності отрути, тобто її здатності уражати клітини та тканини окремих органів, не зачіпаючи при цьому інших, з якими отрута не контактує;

- розробка основ екстраполяції на людину даних, одержаних під час експерименту на тваринах.

Практичними результатами досліджень є розробка рекомендацій і проведення правових, технологічних, медичних та санітарно-гігієнічних заходів щодо контролю та зниженню рівня забруднень. В їх основу покладена концепція гігієнічного регламентування шкідливих факторів навколишнього середовища, що включає встановлення кількісних значень гранично допустимих концентрацій (ГДК), орієнтовні безпечних рівнів впливу (ОБРВ) екоотоксикантів в повітрі, воді, ґрунті, максимально допустимих рівнів (МДР), залишкових кількостей хімічних засобів захисту рослин і допустимих залишкових кількостей (ДЗК) хімічних речовин в продуктах харчування.

До основних джерел забруднення навколишнього середовища хімічними речовинами відносяться: теплоелектроцентралі, шкідливі відходи хімічної, нафтохімічної, металургійної, целюлозно-паперової та інших галузей промисловості; автомобільний, авіаційний, морський та річковий транспорт; виробництво та застосування радіоактивних речовин різного призначення, радіоактивні відходи; застосування в сільському і лісовому господарстві хімічних засобів захисту рослин від хвороб, шкідників, бур'янів (фунгіцидів, інсектицидів, гербіцидів тощо); застосування хіміко-фармацевтичних і косметичних засобів, продукції побутової хімії; стічні води, побутові відходи та ін.

Хімічні продукти, які потрапляють в навколишнє середовище, поширюються і трансформуються в атмосфері, ґрунті і водоймах, надходять в харчові ланцюги, акумулюються живими організмами. Здатність екоотоксикантів по-

ширюватися на великі відстані в біосфері залежить від їх фізичних, хімічних, фізико-хімічних властивостей (випаровуваність, летючість, розчинність, адсорбція ґрунтом, стійкість до розкладання). Багато екоотоксикантів поширюються на великі відстані та тривалий час зберігають небезпечні властивості.

6.4 Умови впливу токсикантів

Під час вивчення дії токсикантів необхідно враховувати специфічну видову чутливість, стадію розвитку організму, характер спільної дії декількох речовин тощо. Відомі великі відмінності в токсичній дії одних і тих же речовин на різні види живих організмів. Механізм специфічної токсичності ще мало вивчений. Наприклад, під час пошуку ефективних пестицидів прагнуть знайти речовини, що мають специфічну вузьконаправлену дію проти певних видів шкідників, але безпечні для корисних видів.

Шкідливою речовиною є речовина, яка під час контакту з організмом людини у випадку порушення вимог безпеки може викликати виробничі травми, професійні захворювання або відхилення в стані здоров'я, що виявляються сучасними методами як у процесі роботи, так і у віддалені строки життя теперішнього і наступних поколінь.

Результатом впливу шкідливих речовин є різні порушення нормальної життєдіяльності організму. Якщо викликані порушення життєвих процесів стають досить стійкими, то їх називають професійними отруєннями. Професійні отруєння можуть бути як гострими, так і хронічними.

Токсичність – це відносна здатність сполуки наносити шкоду шляхом несприятливого біологічного ефекту. *Небезпека* – імовірність такого ефекту. Токсичність – один з факторів, які визначають небезпеку, котра залежить також від інтенсивності та тривалості впливу, легкості та розміру частинок.

Ступінь токсичності (отруйності) сполук завжди вимірюється її абсолютною кількістю, що викликає певний біологічний ефект (1/ЛД₅₀ або 1/ЛК₅₀).

Токсична дія речовин залежить від ряду умов, які можна пов'язати як з речовиною, так і з організмом, що піддається впливу цієї речовини.

Найважливіші умови впливу, пов'язаними із самими речовинами:

- а) хімічна структура речовини;
- б) її фізико-хімічні властивості;
- в) кількість речовини, що потрапила до організму (доза або концентрація);
- г) шляхи проникнення до організму;
- д) комбінації шкідливих речовин.

Інша група умов пов'язана з організмом, на котрий впливають шкідливі речовини:

- а) індивідуальна чутливість людини до речовини;
- б) загальний стан здоров'я;
- в) вік;
- г) умови праці.

Важливе значення в токсикології має вивчення токсичності не тільки самої речовини, що потрапляє до організму, але і продуктів її перетворення. У випадку забруднення відходами виробництв, продуктами спалювання палива, сміття утворюється суміш продуктів складного складу, тож загальний токсичний ефект суміші може відрізнятись від сумарної токсичності її окремих компонентів.

Токсикологічна оцінка небезпеки тих або інших речовин проводиться з урахуванням стадії розвитку організму. Зокрема, ембріони мають підвищену чутливість до токсичної дії різних речовин. Наприклад, в якості снодійного в країнах Західної Європи застосовувався Галідамід, який вражає ембріони людини та інших ссавців в перші тижні після зачаття (у людини між 23-ю і 40-ю добами) і викликає вроджені анатомічні каліцтва. Порушення вагітності відзначалися у В'єтнамі, де армія США широко застосовувала в якості хімічної зброї гербіциди, що містять хлор та складаються з 2,3,7,8-тетрахлордібензодіоксіна.

Підвищену чутливістю до шкідливих речовин мають організми на ранніх стадіях післяпологового розвитку. Підвищена чутливість до токсикантів зустрічається і на завершальних стадіях онтогенезу.

До важливих завдань токсикології відносяться прогнозування небезпеки для живих організмів забруднення окремих районів токсикантами та розробка заходів щодо профілактики уражень, лікування постраждалих та ліквідації наслідків заражень. Ці завдання вирішуються в комплексних програмах контролю забруднення навколишнього середовища, біологічного та санітарно-гігієнічного моніторингу. Їх успішне вирішення залежить від вдосконалення системи контролю кількісного вмісту токсикантів в навколишньому середовищі, глибокого знання характеру та механізму гострої й хронічної дії токсикантів на живі організми в умовах їх проживання, фізико-хімічних властивостей токсичних речовин для прогнозування їх поширення в навколишньому середовищу трофічними ланцюгами, біотрансформації тощо.

Вивчаючи процеси, що відбуваються в живій природі, токсикологія акцентує увагу на функції, яку виконують конкретні отруйні речовини, що виробляються в організмах рослин і тварин, тобто на зв'язках та потоках між різними видами, які вони регулюють, на їх участі у формуванні харчових ланцюгів тощо. Значна увага приділяється вивченню еволюційних аспектів у хімії природних сполук, тобто причин, за яких організми з часом стали виробляти ті або інші речовини.

Питання та завдання для самоконтролю

1. Назвіть основні напрямки токсикологічної науки.
2. Дайте визначення токсикології.
3. Охарактеризуйте структуру токсикології.
4. Назвіть основні завдання токсикології.
5. Охарактеризуйте практичні результати досліджень токсикології.
6. Що необхідно враховувати під час дослідження дії токсикантів?

ЛЕКЦІЯ 7. ОСНОВНІ ТИПИ КЛАСИФІКАЦІЙ ТОКСИЧНИХ РЕЧОВИН ТА ІНТОКСИКАЦІЙ

План

- 7.1. Класифікація інтоксикацій.
- 7.2. Періоди інтоксикації.
- 7.3. Механізми токсичності.
- 7.4. Отрута як предмет екологічної токсикології. Основні визначення.
- 7.5. Класифікація отрут за різними параметрами.

7.1 Класифікація інтоксикацій

Комплекс усіх патологічно-фізіологічних симптомів, що виникає в організмі внаслідок потрапляння до нього отруйної речовини, називається отруєнням. У медицині та фармакології часто використовується синонімічний термін – *інтоксикація*.

З усіх форм прояву токсичного процесу найбільш значущою є інтоксикація. Механізми формування й особливості протікання інтоксикацій, залежать від будови отруту, їхніх доз, умов взаємодії з організмом.

Залежно від тривалості взаємодії хімічної речовини й організму інтоксикації можуть бути гострими, підгострими й хронічними.

Гострою називається інтоксикація, що розвивається в результаті однократної або повторної дії речовин протягом обмеженого періоду часу (як правило, до декількох діб).

Підгострою називається інтоксикація, що розвивається в результаті безперервної або перервної в часі (інтермітуючої) дії токсиканта тривалістю до 90 діб.

Хронічною називається інтоксикація, що розвивається в результаті тривалої (іноді роки) дії токсиканта.

Не слід плутати поняття гострої, підгострої, хронічної інтоксикації з гострим, підгострим, хронічним плином захворювання, що розвилось в результаті контакту з речовиною. Гостра інтоксикація деякими речовинами (іприти, люїзит, діоксини, галогеновані бензофурані та ін.) може супроводжуватися розвитком довгостроково поточного (хронічного) патологічного процесу.

Залежно від локалізації патологічного процесу інтоксикація може бути місцевою й загальною.

Місцевою називається інтоксикація, під час якої патологічний процес розвивається безпосередньо на місці аплікації отрути. Місцева дія може проявлятися альтерацією тканин (формування запально-некротичних змін - дія кислот і лугів на шкірні покриви й слизові та ін.) і функціональними реакціями (без морфологічних змін - звуження зіниць у випадку дії фосфорорганічних сполук на органи зору).

Загальною називається інтоксикація, під час якої у патологічний процес утягуються багато органів і систем організму, у тому числі віддалені від місця аплікації токсиканта. Причинами загальної інтоксикації є резорбція токсиканта у внутрішні середовища, резорбція продуктів розпаду уражених покривних тканин, рефлекторні механізми.

Якщо будь-який орган або система мають низький поріг чутливості до токсиканта, у порівнянні з іншими органами, то за певних дозових впливів можливе вибіркоче ураження цього органа або всієї системи. Речовини, до яких поріг чутливості того або іншого органа або системи значно нижче, ніж інших органів, іноді позначають як вибіркочоводиючі. У цьому зв'язку використовують такі терміни як: нейротоксиканти (психоміметики), нефротоксиканти (солі ртуті), гепатотоксиканти (чотирьоххлористий карбон), гематотоксиканти (миш'яковистий водень), пульмонотоксиканти (фосген) та ін. Така дія розвивається вкрай рідко, як правило, під час інтоксикацій надзвичайно токсичними речовинами (наприклад, ботулотоксином, тетродотоксином, аманітином). Частіше загальна дія ксенобіотиків супроводжується розвитком патологічних процесів з боку декількох органів і систем (наприклад хронічне отруєння арсенієм - ураження периферичної нервової системи, шкіри, легенів, системи крові).

У більшості випадків інтоксикація носить змішаний, як місцевий, так і загальний характер.

Залежно від інтенсивності впливу токсиканта (характеристика, що визначається дозо-часовими особливостями дії) інтоксикація може бути важкого, середнього і легкого ступеня важкості.

Важка інтоксикація - загрозовий для життя стан. Крайня форма важкої інтоксикації - смертельне отруєння.

Інтоксикація *середнього ступеня важкості* – це інтоксикація, за якої можливий тривалий плин, розвиток ускладнень, незворотні ушкодження органів і систем, що призводять до інвалідизації або спотворювання постраждалого (хімічний опік шкіри особи).

Легка інтоксикація зазвичай закінчується повним видужанням протягом декількох діб.

Залежно від походження токсичних речовин розрізняють *екзогенні* та *ендогенні* інтоксикації. Інтоксикації, що викликані екзогенними причинами, зазвичай мають назву «отруєння». Ендогенні інтоксикації поєднують терміном «*аутоінтоксикація*». Класифікація ендогенних інтоксикацій залежить від захворювання, що стало джерелом їх виникнення (травматична, радіаційна, інфекційна, гормональна), або від фізіологічної системи, розлад якої призвів до накопичення в організмі токсичних продуктів (кишкова, ниркова).

Часто використовують терміни, що вказують на речовину, яка знаходиться в крові у надлишку (хоча і властива організму), наприклад, *азотемія* – підвищений вміст у крові людини та тварин азотистих продуктів метаболізму, що виводяться нирками.

Токсикозами іноді називають синдроми, що розвиваються внаслідок надлишкового надходження в кров гормонів (тиреотоксикоз, токсикози вагітних та ін).

Клінічні прояви ендогенних і екзогенних інтоксикацій мають свої особливості. Перебіг екзогенної інтоксикації визначається в основному динамікою конкретної отрути, що його викликала, дозою та способом її потрапляння в організм, а також функціональним станом останнього. Перебіг ендогенної інтоксикації значною мірою визначається характером основного захворювання. Так, наприклад, для хворих з дифузним токсичним зобом характерні стійка тахікардія, схуднення, екзофтальм - симптоми токсичної дії надлишкової кількості тиреоїдних гормонів (тиреотоксикоз). У випадку хронічної уремії відзначають явища запалення в місцях виділення азотистих шлаків: у гортані, шлунково-кишковий тракт (ШКТ), на шкірі з'являються скупчення кристалів сечовини (уремічна пудра). Хронічна ендогенна інтоксикація у хворих відзначається нездужанням, дратівливістю, розбитістю, головним болем, запамороченням, нудотою; настає виснаження, знижується резистентність організму. У деяких випадках ендогенна інтоксикація може перебігати у формі важкого гострого отруєння (блювання, ступор, коматозний стан). Такий перебіг характерний для гострої ниркової недостатності, гепатаргії - клінічного синдрому, що розвивається у випадку важкої печінкової недостатності або печінкової інтоксикації і проявляється нервово-психічними порушеннями, появою печінкового запаху з рота, можливим розвитком печінкової коми, токсемічного шоку, гострої опікової токсемії – отруєнням організму, що викликане наявністю в крові токсинів, що потрапляють ззовні або утворюються в самому організмі.

Загальні принципи лікування у разі ендогенних інтоксикацій зводяться до терапії основного захворювання та його ускладнень, що за показаннями доповнюється виведенням токсичних речовин з організму. Наприклад, під час гнійного запалення вживають дезінтоксикаційні заходи - промивання гнійних порожнин, інфузійна терапія, антибіотики та протеолітичні ферменти. Іноді інтоксикаційний осередок оперативно видаляють. Екзогенні інтоксикації лікують відповідно до принципів лікування отруєнь, з урахуванням специфічних властивостей токсичного агента. Зниження концентрації токсичних речовин досягають також шляхом використання гемодилуції (зменшення кількості еритроцитів у плазмі, пов'язане зі збільшенням загального об'єму плазми), введенням препаратів, що поліпшують перфузію тканин і органів, а також лікарських препаратів, що поліпшують нирковий кровотік. У деяких важких випадках інтенсивну терапію доповнюють плазмаферезом, гемосорбцією, діалізом.

Залежно від причин виділяють випадкові (через необережність, помилку, нещасні випадки), навмисні (суїцидальні, кримінальні), виробничі, побутові, сезонні, ятрогенні отруєння.

Випадкові отруєння розвиваються не з волі постраждалого, а, наприклад, в результаті помилки у випадку прийому всередину рідини, прийнятої за напій, внаслідок самолікування або передозування ліків, помилкового вживання інших ліків, під час промислових і побутових аварій.

Навмисні отруєння отруту застосовують із метою самогубства (суїцидальні), симуляції самогубства (демонстративні), вбивства або створення безпорадного стану потерпілого (кримінальні).

Сезонні отруєння зустрічаються частіше в певну пору року (отруєння грибами, інсектицидами на власних городніх ділянках, укуси змій та комах).

Ятрогенні отруєння трапляються внаслідок помилки медичного персоналу (неправильне дозування, помилковий шлях введення, перевищення швидкості введення препарату та ін.) і провізорів (невідповідність вмісту лікарської форми напису на ній).

7.2 Періоди інтоксикації.

Виділяють чотири основних періоди інтоксикацій:

- період контакту з речовиною,
- прихований період,
- період розпалу захворювання,
- період видужання.

Іноді особливо виділяють період ускладнень.

Виразність і тривалість кожного з періодів залежить від виду й властивостей речовини, що була причиною інтоксикації, її дози й умов взаємодії з організмом.

7.3 Механізми токсичності

Пряма дія токсикантів, що приводить до масової загибелі представників чутливих видів. Застосування ефективних пестицидів призводить до масової загибелі шкідників: комах (інсектициди) або бур'янів (гербіциди). На такому токсичному ефекті будується стратегія використання хімікатів. Однак, у ряді випадків відзначаються супутні негативні явища - масова загибель зерноїстівних птахів або тварин, які випадково з'їли у вигляді кормів продукти, оброблені пестицидами.

Під час оцінки токсикологічної обстановки необхідно мати на увазі основний закон токсикології: чутливість різних видів живих організмів до хімічних речовин завжди різна. Тому поява поллютанту в навколишньому середовищі навіть у малих кількостях може бути згубною для представників найбільш чутливого виду. Так, хлорид свинцю вбиває дафній протягом доби за вмістом його у воді в концентрації близько 0,01 мг/л, безпечної для представників інших видів.

Пряма дія ксенобіотика, що приводить до розвитку абіотичних станів і спеціальних форм токсичного процесу. Наприкінці 80 років ХХ століття у результаті вірусних інфекцій у Балтійському, Північному й Ірландському морях загинуло близько 18 тисяч тюленів. У тканинах загиблих тварин знаходили високий вміст поліхлорованих біфенілів (ПХБ). Відомо, що ПХБ, як й інші хлорвмісні сполуки, такі як ДДТ, гексахлорбензол мають імуносупресивну дію (послабляє імунітет) на ссавців. Їх накопичення в організмі й привело до

зниження резистентності тюленів до інфекції. Таким чином, безпосередньо не викликаючи загибелі тварин, полютант істотно підвищував їх чутливість до дії інших несприятливих екологічних факторів.

Класичним прикладом даної форми токсичної дії є збільшення числа новоутворень, зниження репродуктивних функцій людини, що проживають у регіонах, забруднених токсикантами.

Ембріотоксична дія полютантів. Так, наприклад, пестицид ДДТ накопичуючись у тканинах птахів (скопа, білоголовий орлан та ін.), призводить до витончення шкарлупи яєць. В результаті пташенята не можуть бути висиджені й передчасно гинуть. Це супроводжується зниженням чисельності популяції птахів.

Пряма дія продукту біотрансформації полютанта з незвичайним ефектом. Польові спостереження за живородними рибами (карпозубими) дозволили виявити популяції зі значною кількістю самок з явними ознаками маскулінізації (модифікація анального плавця, тобто поява у особин жіночої статі вторинних чоловічих ознак). Ці популяції були виявлені в річці, нижче стоку заводу з переробки горіхів. Стоки містили маскулінізуючу речовину - фітостерон (що утворювався в процесі переробки сировини), який потрапивши у воду річки перетворювався в андроген під дією ферментів бактерій. Останній і викликав несприятливий ефект. Таким чином, взаємодія ксенобіотика з біотичним компонентом середовища (мікроорганізмами) може стати причиною істотних популяційних ефектів у біоценозі.

Опосередкована дія шляхом скорочення харчових ресурсів середовища перебування. Для боротьби зі шкідниками лісового господарства, гусінь ялинкового листовертки-брунькоїда застосовують фосфорорганічний пестицид, що швидко деградує в середовищі. Це призводить до зменшення чисельності гусені, основної їжі птахів, і як наслідок, загибель птахів від голоду.

Вибух чисельності популяції внаслідок знищення виду-конкурента. Застосування синтетичних пестицидів для боротьби з деякими видами шкідників рослин є причиною інтенсивного розмноження не чисельного раніше виду комах. Це явище пояснюють тим, що у світі комах існує складна система взаємин, і кількість особин у популяції рослиноїстівних комах найчастіше контролюється іншими видами, які або паразитують на цих комах, або поведуться щодо них як хижаки. Вплив пестицидів може виявитися більше вираженим до представників хижаків. У підсумку - загибель ворогів приводить до вибуху чисельності рослиноїстівних комах.

Наведені як приклади механізми екотоксичної дії речовин на тварин за інших умов цілком можуть реалізуватися й відносно людини.

7.4 Отрута як предмет токсикології. Основні визначення

Ключовим терміном токсикології є поняття «отрути». Зазвичай, під цим словом розуміється будь-яка шкідлива речовина, яка в результаті потрапляння до організму або контакту з його зовнішніми покривами викликає ефекти, які негативно впливають на життєдіяльність.

Оскільки негативний або шкідливий вплив є досить суб'єктивним критерієм, у токсикології досі відсутнє єдине загальноприйняте визначення поняття «отрута». Узагальнюючи визначення, що приводяться в науковій літературі, можна сказати, що під отрутами розуміють хімічні речовини екзогенного походження (ксенобіотики, деякі біологічні сполуки), що після проникнення в організм викликають структурні та функціональні зміни, які супроводжуються розвитком характерних патологічних станів.

Термін «*токсин*» є латинізованим синонімом терміну «отрута». У науковій літературі це поняття частіше використовується для визначення шкідливих для організмів речовин біологічного походження. Для отрут техногенного походження, особливо якщо акцентується увага на їх впливі на екосистеми та угруповання організмів, а не на окремі біологічні об'єкти, як правило, використовується термін «*токсикант*».

Від отрути або токсину слід відрізнити такий термін як «ксенобіотик». *Ксенобіотик* – це будь-яка чужорідна для організмів і біосфери речовина, що в результаті потрапляння до навколишнього середовища у значних кількостях може порушувати нормальний перебіг природних процесів у біосфері, у т.ч. викликати захворювання та загибель організмів. Велика кількість ксенобіотиків є отрутами. Деякі ксенобіотики не викликають в організмі певних негативних ефектів, але у великих кількостях «засмічують» його, піддають значному навантаженню системи очищення і виділення.

Токсикант - речовина антропогенного походження, здатна у випадку попадання в організм викликати захворювання або загибель.

Токсичність - здатність речовини викликати в організмі порушення фізіологічних функцій або його загибель.

Толерантність - здатність організму переносити вплив отрути без розвитку токсичного ефекту.

Шкідлива речовина - речовина, яка під час контакту з організмом людини в разі порушення вимог безпеки може викликати виробничі травми, професійні захворювання або відхилення у стані здоров'я, які виявляються сучасними методами, як у процесі роботи, так і у віддалені строки життя теперішнього та наступних поколінь.

Небезпечна речовина - потенційно шкідлива речовина, тобто речовина, яка може проявити свої шкідливі властивості в певних умовах. Тому небезпечна речовина не може характеризуватися однією величиною для всіх випадків, а має ряд параметрів.

Отруєння токсичними речовинами можуть вивчатися з точки зору їх *токсикодинаміки* та *токсикокінетики*.

Під терміном *токсикодинаміка* розуміють механізм дії токсичних речовин на організм.

Токсикокінетика вивчає процеси, які відбуваються з отруйними речовинами в організмі (їх всмоктування, розподіл, перетворення отруйних речовин в організмі, виділення з організму тощо). Знання токсикокінетики отрут дає змогу правильно обирати органи та біологічні рідини, які підлягають хі-

міко-токсикологічному дослідженню, вірно оцінити результати хіміко-токсикологічного аналізу і вирішити інші важливі питання, пов'язані з установленням причин отруєнь.

Токсичну дію на організм можуть спричинити найрізноманітніші хімічні сполуки. Залежно від конкретного завдання виникає необхідність їх класифікації в тому або іншому аспекті.

7.5 Класифікації отрут за різними параметрами

Найбільш широко використовується хімічна класифікація, в якій всі хімічні речовини поділяються перш за все на органічні, неорганічні і елементарно-органічні (металлоорганічні, кремнійорганічні). За допомогою цієї класифікації визначають клас і групу токсичних речовин.

За агрегатним станом в повітряному середовищі речовини можуть бути розділені на газоподібні (гази), рідкі (пари) і тверді (аерозолі).

За ступенем небезпеки (або ступенем впливу на організм) шкідливі речовини підрозділяються на 4 класи небезпеки:

- 1) речовини надзвичайно небезпечні (ГДК $< 0,1$ мг/м³);
- 2) речовини високо небезпечні (ГДК 0,1-1,0 мг/м³);
- 3) речовини помірно небезпечні (ГДК 1,1-10,0 мг/м³);
- 4) речовини мало небезпечні (ГДК $> 10,0$ мг/м³).

У практичній класифікації за метою застосування розрізняють:

- промислові отрути (паливо, розчинники, барвники, холодоагенти, хімічні реагенти, пластифікатори і ін.);
 - пестициди та хімічні добрива, що застосовуються в сільському господарстві для боротьби зі збудниками хвороб, шкідниками, бур'янами;
 - лікарські засоби і напівпродукти фармацевтичної промисловості.
- Фактично, всі ліки у великих дозах негативно впливають на організм;
- хімічні речовини, що використовуються в побуті (харчові добавки; засоби санітарії, особистої гігієни, косметики, догляду за одягом, меблями і т.д.);
 - біологічні отрути, що містяться в рослинах, грибах, тварин;
 - бойові отруйні речовини (зарин, іприт, фосген та ін.).

За видом надходження до організму виробничі фактори поділяються на речовини, які реагують та не реагують. Речовини, що реагують, вступають у біохімічні реакції і піддаються перетворенням в організмі. Токсична дія може бути обумовлена як самою сполукою, так і продуктами її метаболізму. Прикладом такої речовини може бути бензол. Ураження кровотворної системи під час впливу останнього обумовлене продуктами його перетворення (фенол, пірокатехін, гідрохінон) (рис. 7.1).

Речовини, які не реагують, не зазнають помітних змін в організмі; вони здійснюють вплив, не вступаючи в біохімічні реакції, виводяться з організму в основному в тій же формі, в якій були абсорбовані. Вуглеводні жирного ряду – найтипівіші представники цього класу речовин.

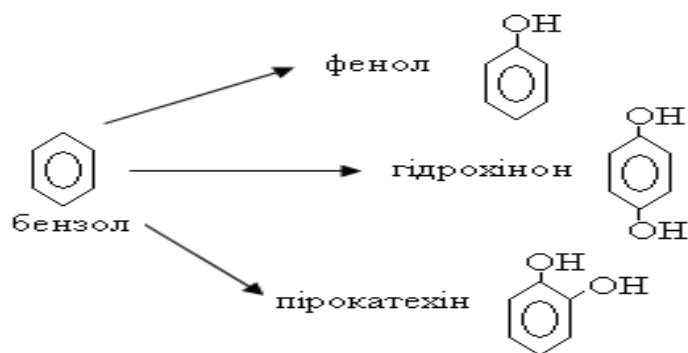


Рисунок 7.1 – Бензол та продукти його перетворення

За походженням і властивостями усі промислові отрути поділяються на, відповідно, органічні й неорганічні і на електроліти та неелектроліти.

Неелектроліти або наркотики (гостро впливають на нервову систему, викликаючи наркоз) поділяються на 2 групи. До I типу наркотиків віднесені більш гідрофільні неелектроліти (етилловий спирт, етиловий ефір $(C_2H_5)_2O$, ацетон та ін.), до II типу – різко гідрофобні (бензин, бензол, толуол $C_6H_5CH_3$, трихлоретилен і т.д.). I тип відрізняється значною розчинністю у воді і низькими величинами коефіцієнта розподілу речовини між маслом і водою, II тип – малою розчинністю у воді і більшою – в маслі та, відповідно, великими значеннями коефіцієнта розподілу. Ці відмінності в характері дії наркотиків I і II типів дозволяють прогнозувати можливість гострого отруєння або наслідки після контакту з хімічними речовинами, котрі заново вводяться у виробництво.

Добре розчинні у воді неелектроліти I групи системи – типові наркотики I типу – викликають у великому діапазоні концентрацій зниження збудливості та фізіологічної лабільності нервової системи, що веде до пригнічення рухових реакцій, уповільнення дихання і серцебиття, а потім до наркозу за повної відсутності рухових реакцій на болюче подразнення. Наркотики II типу в широкому діапазоні концентрацій викликають підвищення фізіологічної лабільності. Збільшення їхніх концентрацій веде до частішання дихання та пульсу. Повне пригнічення дихальних реакцій настає тільки під час впливу концентрацій, що викликають загибель частини піддослідних тварин.

Наркотики також поділяють на 5 груп, спираючись на їх фізико-хімічні властивості і особливості біологічної дії:

1. наркотичні речовини, які не мають очевидно виражену післядію (закис азоту, вуглеводні жирного ряду, ефіри);
2. речовини, які шкідливо впливають, головним чином, на внутрішні органи (галогенопохідні вуглеводні жирного ряду);
3. речовини, які впливають, головним чином, на кровотворну систему (ароматичні вуглеводні, наприклад бензол);
4. речовини, які впливають переважно на нервову систему (алкоголі, сірчисті сполуки жирного ряду);
5. органічні сполуки азоту, які впливають переважно на кров і кровообіг (анілін $C_6H_5NH_2$, нітробензол).

За характером впливу на організм речовини поділяються на: загальнотоксичні, задушливі, подразнюючі, сенсibiliзуючі, канцерогенні, мутагенні, здійснюючі вплив на репродуктивну функцію організму.

I. *Задушливі:*

а) прості задушливі, дія яких полягає у витисненні кисню зі вдихуваного повітря (азот, водень, гелій);

б) хімічно діючі, які порушують газообмін у крові та в тканинах, хоча кисень доставляється вдихуваним повітрям у достатній кількості (окис вуглецю, синильна кислота).

II. *Подразнюючі* – викликають подразнення слизових оболонок дихальних шляхів або безпосередньо легень, що призводить до розвитку запальних реакцій.

Пряму місцеву подразнюючу дію речовини на шкіру або очі визначають терміном «локальна токсичність». Подразнюючу дію на слизову оболонку очей і верхніх дихальних шляхів встановлюють під час дослідження на токсичність за інгаляційного впливу речовин. Для таких досліджень використовують кроликів-альбіносів, пацюків, кішок. Через те, що головними шляхами надходження хімічних речовин до організму людини на виробництві є дихальні шляхи та шкіра, то знання токсичного ефекту у випадку інгаляції та контакті зі шкірою найцінніше. Багато шкідливих речовин виробничого середовища мають подразнюючі властивості та можуть викликати запальну реакцію під час прямого контакту з живою тканиною.

Сприйнятливність людей до багатьох речовин, що мають запах, є суворо індивідуальною, оскільки чутливість органів нюху різних людей не однакова. Концентрації за різними пахучими речовинами, у випадку яких виникає відчуття запаху, називають граничними за нюхом або порогом сприйняття запаху (ПСЗ).

III. *Канцерогенні та мутагенні:* для цих речовин найважче встановити допустимі рівні. Багато вчених вважають, що процес трансформації передракових клітин у злоякісні або клони клітин усе-таки має кількісний поріг.

Для прогнозу можливої канцерогенної небезпеки речовин можна використовувати зв'язок між структурою і активністю речовини в поєднанні з результатами короткочасних досліджень на тваринах. У цьому випадку необхідно приймати до уваги можливість виробництва речовини у великих масштабах, імовірність надходження її до навколишнього середовища і стійкість у ньому, очікуваний вплив (тривалість, число людей, уразливі групи тощо).

У закордонних нормативах крім вказівки на небезпеку надходження речовини через шкіру зазначені також вказівки на сенсibiliзуючу і канцерогенну дію деяких хімічних речовин. Речовини, що мають канцерогенну дію, мають знак «к».

У будь-якому багатоклітинному організмі розрізняють дві категорії клітин: соматичні (нестатеві), котрі входять до складу всіх тканин і органів тіла, і статеві клітини або гамети. Ядра соматичних клітин містять диплоїдний (по-

двійний) набір хромосом. Ядра статевих клітин містять гаплоїдний, тобто одинарний набір хромосом.

Мутації – заново виникаючі зміни в генотипі, матеріальною основою якого є хромосоми під впливом факторів зовнішнього або внутрішнього середовища. Якісні зміни окремих генів називаються генними мутаціями.

Хімічна основа генних мутацій полягає в зміні розташування нуклеотидів у ланцюжку ДНК або у виключенні окремих нуклеотидів. Мутагени бувають фізичного і хімічного походження. Якщо хімічні мутагени впливають на соматичні клітини, то результати цього впливу проявляються у самого індивідуума, що контактує з хімічною сполукою; вони можуть виявлятися у віддаленому періоді життя та проявляються в передчасному старінні, підвищенні загальної захворюваності, розвитку злоякісних новоутворень тощо. Під час впливу на статеві клітини мутагенна дія позначається на наступних поколіннях, іноді в дуже віддалені строки.

Хімічні речовини, які відносяться до канцерогенних, також заслуговують на особливу увагу, оскільки токсичний ефект може бути віддалений від моменту впливу на роки і навіть десятиліття.

Однією з таких речовин є азбест. Згідно з прогнозами національного інституту гігієни навколишнього середовища США, у найближчі кілька десятиліть 17 % летального результату через усі види ракових захворювань населення цієї країни буде обумовлено попереднім впливом азбесту.

Серед інших відомих наразі канцерогенів слід зазначити поліциклічні ароматичні вуглеводні (у першу чергу, бензопірен, який міститься в продуктах згоряння вихисного палива) і групу нітрозосполук (С– і N–нітрозосполуки): С–нітрозосполуки R–N=O (зв'язок С–N).

Хімікам, які працюють з N–нітрозосполуками, необхідно мати на увазі, що ці речовини мають сильно виражені мутагенні і канцерогенні властивостями.

Нітрузоаміни широко використовуються в промисловості. Зокрема, діетилгідразин є важливим компонентом ракетних палив (N₂H₄ – гідразин).

Крім того, нітрузоаміни – напівпродукти в синтезі барвників, амінокислот. Деякі ароматичні нітрузоаміни у вигляді комплексів з важкими металами застосовуються як барвники. Вони використовуються як розчинники, добавки до мастильних засобів і бензинів, до протикорозійних препаратів, як каталізатори полімеризації, можуть застосовуватися під час вулканізації гуми.

IV. Сенсифілізуючі отрути.

Сенсифілізація – це підвищення чутливості організму людини до дії хімічних агентів, яке призводить до розвитку алергійних захворювань. У цьому випадку повторний вплив речовини викликає більший ефект, ніж попередній. Ефект сенсифілізації пов'язаний з утворенням у крові та інших внутрішніх середовищах змінених білкових молекул, які стають чужорідними для організму та індукують формування антитіл. Повторний, навіть більш слабкий, токсичний вплив з наступною реакцією отрути з антитілами викликає спотворену відповідь організму у вигляді явищ сенсифілізації. У випадку попередньої сенсифілізації виразність алергійних реакцій залежить не стільки від дози ре-

човини, скільки від стану організму. Алергізація істотно ускладнює протікання гострих і хронічних інтоксикацій.

Робітники, що піддаються впливу шкідливих речовин у виробничих умовах, часто страждають алергійними захворюваннями, тому дуже важливо виявляти потенційні алергени, перш ніж речовини стануть використовувати в широких масштабах. Імовірність виникнення сенсibilізації в працівників знижується зі зменшенням рівня забруднення виробничого середовища. Однак треба мати на увазі підвищену чутливість деяких осіб, сенсibilізація в яких виникає навіть у дуже низьких рівнях забруднення навколишнього виробничого середовища. У цьому випадку алергійні захворювання можуть бути викликані вкрай низькими рівнями впливу. Наявність допустимих рівнів може запобігти розвитку сенсibilізації, але навряд чи зможе запобігти алергійному захворюванню, якщо сенсibilізація уже відбулася.

Алергійні реакції можуть виражатися по-різному. Найчастіше алергійні стани супроводжуються ураженнями шкіри у вигляді висипки, сверблячки і навіть екземи. Нерідко розвиваються набряки обличчя та інших ділянок тіла, набряк підшкірної жирової клітковини (набряк Квінке). Дуже небезпечними можуть бути набряки гортані алергійного походження. Іноді алергія виявляється у вигляді бронхіальної астми, тяжкої нежиті, «червоного вовчака», ревматизму. На жаль, алергенами можуть бути найрізноманітніші речовини, як органічні, так і неорганічні. Це насамперед низькомолекулярні сполуки з молекулярною вагою < 1000 . До хімічних алергенів відносяться ртуть, кобальт, нікель, ванадій, хром, миш'як, берилій, карбоніли Ni, Fe, Co; з органічних сполук – вінілпіридин, альдегіди, ароматичні нітро-, нітросо-, азо- і аміносполуки. До особливо сильних алергенів відносяться: динітрохлорбензол, амінофеноли.

Виражені сенсibilізуючі властивості мають органічні барвники класу азобарвників, що мають у структурі $-N=N-$ групу, яка зв'язує залишки ароматичних або гетероциклічних сполук один з одним.

У коксохімічному, доменному, алюмінієвому та інших виробництвах широко використовується кам'яновугільний пек – залишковий продукт високотемпературної сублімації кам'яновугільної смоли, котрий здійснює фотосенсibilізуючу, токсичну та канцерогенну дію.

Загальновідома сенсibilізуюча дія напівсинтетичних антибіотиків: пеніциліну, оксациліну, дибіоміцину, еритроміцину, тетрацикліну, левоміцетину та ін.

За даними професійних медичних оглядів в останні роки збільшилася професійна захворюваність дерматозами у працівників виробництва антибіотиків.

Встановлено, що низькомолекулярні ксенобіотики мають властивості гаптенів – нездатні самостійно індукувати антитілоутворення, але можуть зв'язуватися з антитілами та викликати алергійні реакції. Такі ковалентні зв'язки з макромолекулами характерні не тільки для ксенобіотиків – відходів промисловості, але й для багатьох лікарських препаратів. Сенсibilізуючий

ефект обумовлений наявністю гаптенних властивостей у вигляді епоксидних, альдегідних, кетонних, ангідридних угруповань. Гаптенні властивості мають іони металів (Be, Cr, Ni, Co, Mn), деякі антибіотики (левоміцетин, тетрациклін, еритроміцин та ін.). Встановлено також, що подібну роль можуть відігравати активні метаболіти, що мають такі угруповання, а також продукти неповного відновлення кисню (супероксидний аніон-радикал O_2^- , пероксид водню H_2O_2 , аніон-радикал OH^\cdot).

Питання виникнення алергійних станів під впливом хімічних речовин найтіснішим чином переплітаються з питаннями індивідуальної чутливості до них. У силу цього, зараз широко практикуються профілактичні професійні відбори під час прийому на роботу осіб на хімічні підприємства. Індивідуальна чутливість до отрути не залишається непорушною. Не можна думати, що несприйнятливості до дії будь-якого хімічного алергену залишається непохитною. В організмі можуть відбутися перебудови, пов'язані з перенесеними захворюваннями, віком, різкими змінами життєвих умов (харчуванням, кліматом), нервовою перенапругою, котрі можуть виявитися причиною перетворення організму з несприйнятливою в сприйнятливий.

Індивідуальна чутливість до отрути іноді може бути пов'язана зі статтю. Зовсім незаперечним є факт різниці у чутливості до хімічних речовин, коли мова йде про безпосередній вплив тих хімічних речовин, які нагадують за хімічною структурою жіночі або чоловічі статеві гормони.

Важливим фактором індивідуальної чутливості є також вік. Молодий організм набагато гірше переносить вплив на нього хімічних речовин, наприклад, стиролу, окислів азоту. Під молодим організмом розуміється в даному випадку статевонезрілий організм. Зазвичай під час періоду статевого дозрівання всі прояви хвороб протікають надзвичайно бурхливо, в силу невірності важеності багатьох фізіологічних процесів.

Далі, в процесі старіння організму, у всякому разі в другій половині життя, починають розвиватися дистрофічні зміни, склерозування судин, погіршується живлення органів і тканин. Ці зміни стають основою появи в організмі того, що в медицині називається місцем найменшого опору.

V. Особлива увага зараз приділяється шкідливому впливові токсичних речовин *на репродуктивну функцію* чоловіків і жінок (гонадотоксичний ефект), їхньої ролі у виникненні вроджених пороків розвитку і відхилень від нормальної структури у потомства (тератотоксичний ефект), на розвиток плоду в матці (ембріотоксичний ефект), а також їхній вплив на післяпологовий розвиток і здоров'я потомства у працюючих чоловіків і жінок, що піддаються впливові цих речовин. Варто мати на увазі, що ембріотоксичний ефект здійснюють майже всі хімічні речовини, особливо у великих концентраціях. *Ембріотоксичність* – здатність речовин викликати загибель ембріона.

Класифікація отрут за тропністю або вибірковою токсичністю наведена в табл. 7.1.

Таблиця 7.1 - Класифікація отрут за тропністю

Групи отрут	Препарати та речовини
Психо- і нейротропні	Барбітурати, транквілізатори, антидепресанти, наркотики, алкоголь та його сурогати
Кардіотропні	Розчинні солі Ва, препарати К, антидепресанти, ФОС, настойки чемериці, глоду та ін.
Гепатотропні	Хлоровані вуглеводні (дихлоретан), отрути грибів, алкоголь, феноли, альдегіди
Нефротропні	Етиленглицоль, щавелева кислота, солі важких Ме
Отрути ШКТ	Міцні кислоти та луки, спиртовий розчин І, пергідроль, нітрати, СО
Гематотропні	Оцтова кислота, антикоагулянти, нітросполуки бензолу, нітрати, СО
Отрути органів дихання	Оксиди N, Cl, фосген, пари і дими міцних кислот та лугів, поліцейські газу
Загально токсична дія	Ціаніди, сполуки сірки

Речовини істотно розрізняються за токсичністю. Чим у меншій кількості речовина здатна викликати ушкодження організму, тим вона більш токсична. Теоретично не існує речовин, позбавлених токсичності. За тих або інших умов, може виявитися біологічний об'єкт, що зреагує ушкодженням, порушенням функцій, загибеллю на дію речовини в певних дозах. Токсичність речовин, повністю інертних відносно біологічних об'єктів, може бути кількісно позначена, як така що наближується (але не дорівнює) до нуля.

У зв'язку з викладеним, токсикологію можливо визначити як науку про токсичність, властивість, характерну практично для всіх речовин навколишнього середовища.

Питання та завдання для самоконтролю:

1. Що таке інтоксикація?
2. Назвіть види інтоксикацій організму.
3. Назвіть періоди інтоксикації.
4. Охарактеризуйте механізми токсичності.
5. Наведіть приклади ембріотоксичної дії поллютантів.
6. Охарактеризуйте класифікації токсичних речовин за різними параметрами.

ЛЕКЦІЯ 8. ОСНОВИ ЕКОЛОГІЧНОЇ ТОКСИКОМЕТРІЇ

План

- 8.1. Нормативи для визначення токсичності речовин
- 8.2. Критерії токсикометрії
- 8.3. Умови проведення експерименту
- 8.4. Методи розрахунку середньоефективної дози токсикантів
- 8.5 Фактори, що впливають на токсичність хімічних сполук
- 8.6. Фізичні і хімічні властивості токсичних речовин.
- 8.7. Коефіцієнт кумуляції

8.1 Нормативи для визначення токсичності речовин

Призвести до певних негативних наслідків в організмі речовина здатна лише в випадку, якщо потрапить до нього в певній кількості або дозі. Чим менша кількість речовини здатна викликати певні порушення в організмі, тим більш отруйною вона вважається. У токсикології існує декілька нормативів для визначення токсичності речовини.

Мінімальна діюча або гранична доза – найменша кількість отрути, що викликає порушення життєдіяльності зворотного характеру.

Мінімальна токсична доза – кількість отрути, що викликає виражене отруєння з комплексом характерних патологічних змін, але не призводить до загибелі.

Максимально переносима концентрація (CZ₀) – найбільша кількість токсину, яка не викликає загибелі.

Смертельна або летальна доза – кількість отрути, що призводить до загибелі за відсутності ліків:

- мінімальна летальна доза (LD_{min}) – найменша кількість токсину, що викликає загибель окремих піддослідних організмів;
- напівлетальна (середньосмертельна) доза (LD₅₀) – викликає загибель 50% тварин або рослин у стандартному досліді;
- абсолютна летальна доза (LD₁₀₀) – гинуть усі отруєні організми даного виду.

В основу гігієнічної класифікації покладена кількісна оцінка токсичної небезпеки хімічних речовин за допомогою їх експериментально визначених LD₅₀, ГДК. Згідно з цією класифікацією токсичну речовину можна віднести до певного класу токсичності (табл. 8.1-8.3).

За ступенем токсичності токсиканти поділяють на 4 класи: I - надзвичайно токсичні, II - високотоксичні, III - помірно токсичні і IV - малотоксичні; за ступенем небезпеки для теплокровних тварин - на особливо небезпечні, небезпечні, помірно небезпечні і мало небезпечні; за токсичністю для ґрунтів - на високонебезпечні, помірно небезпечні і малонебезпечні.

Таблиця 8.1 - Класи шкідливих речовин за ступенем токсичності

Клас токсичності	Показник		
	LD ₅₀ (внутрішньо), мг/кг	LD ₅₀ (вдихання), мг/л	LD ₅₀ (на шкіру), мг/кг
Надзвичайно токсичні	< 15	< 0,5	< 100
Високотоксичні	15-150	0,5-5	100-150
Помірно токсичні	151-1500	5,1-50	501-2500
Малотоксичні	> 1500	> 50	>2500

Таблиця 8.2 - Класифікація речовин, які забруднюють воду, за токсикологічними параметрами

Група	Токсичність	LC ₅₀ за 96-120 год, мг/дм ³	Рибогосподарська ГДК, мг/дм ³	Відношення LC ₅₀ /ГДК
1	Дуже висока	< 0,01	< 0,0001	100
2	Висока	0,01-1,0	0,0001-0,01	100
3	Середня	1,0-10	0,01-0,1	50
4	Помірна	10-100	0,1-10,0	10
5	Мала	100-1000	100-200	5
6	Дуже мала	> 1000	> 200	< 5

Таблиця 8.3 - Класифікація забруднюючих воду речовин за їх здатністю до кумуляції

Група	Токсичність	Співвідношення концентрацій в організмі та у воді
1	Дуже висока	Більше 1000
2	Висока	200-1000
3	Помірна	51-200
4	Невелика	1,1-50
5	Відсутня	< 1,0

За гранично допустимих концентрацій в повітрі відповідно до стандарту всі шкідливі речовини поділяють на 4 класи небезпеки: 1 - надзвичайно небезпечні, ГДК <0,1 мг/м³; 2 високонебезпечні - ГДК 0,1-1,0мг/м³; 3 - помірно небезпечні, ГДК 1,1-10,0 мг/м³; 4 - малонебезпечні, ГДК > 10,0мг/м³.

У рибогосподарському водокористування виділено 4 класи небезпеки забруднюючих воду речовин: 1 - надзвичайно небезпечні, 2 - високонебезпечні, 3 - небезпечні, 4 - помірно небезпечні. Оцінку небезпеки хімічних сполук проводять на основі показників токсичності, значень ГДК, здатності до матеріальної кумуляції, поведінки речовини в водоймі.

За поведінкою в водоймі речовини ділять на наступні групи:

- речовини, які практично не трансформуються (хлорид натрію);
- речовини, метаболіти яких вступають в складні сполуки з природними органічними компонентами, змінюючи характер і інтенсивність впливу на біоту;
- речовини, що піддаються деградації в природних водах до більш простих сполук. Їх метаболіти можуть бути більш токсичні, ніж вихідні речо-

вини. Поведінка речовини в водоймі характеризується також термінами її руйнування (стабільністю) (табл. 8.4).

Таблиця 8.4 - Класифікація речовин, які забруднюють воду, за стабільністю

Група	Стабільність	Час детоксикації в 20 разів (діб) за температури °С							
		0,1	1	4	10	15	20	25	30
1	Мала	До 150	До 50	До 33	До 20	До 10	До 5	До 3	До 2
2	Помірна	180-300	60-100	40-70	20-30	11-20	6-10	4-6	2-3
3	Середня	300-1800	100-580	70-400	30-190	20-110	10-60	6-35	3-20
4	Висока	1800-5400	580-1700	400-1200	190-560	110-340	60-80	30-100	20-60
5	Дуже висока	5400-10800	1700-3500	1200-2400	560-110	340-690	180-365	100-200	60-120
6	Надзвичайно висока	> 10800	> 3500	> 2400	> 1100	> 690	> 365	> 200	> 120

Важкі форми гострих отруень зазвичай супроводжуються проявом виражених ознак кисневого голодування організму - *гіпоксії*. Розрізняють п'ять основних типів гіпоксії:

- екзогенну (зниження парціального тиску кисню у вдихуваному повітрі);
- дихальну (пригнічення функції дихального центру і дихальних м'язів),
- циркуляторну (порушення мікроциркуляції крові),
- гемічну (порушення транспорту кисню кров'ю),
- тканинну (порушення окислювальних процесів в ферментних системах тканин).

Механізми кисневого голодування зазвичай викликані впливом отрут на певні внутрішньоклітинні ферментні системи.

За характером дії ксенобіотики класифікують на речовини:

- мають в основному наркотичну (оборотну) дію (спирти, ефіри, кетони та ін.);
- викликають стійкі зміни в нервовій системі (трихлоретилен, етиловий спирт, сірковуглець);
- є отрутами крові та кровотворних органів (бензол, хлорбензол, толуол, ксилол);
- викликають дистрофічні зміни в паренхіматозних органах (гліколі, хлоровані вуглеводні).

Як правило, хімічні речовини виявляють меншу біологічну активність у випадку надходження в організм через шлунково-кишковий тракт. Це пов'язано з їх метаболічними перетвореннями в печінці, куди в першу чергу потрапляють всі хімічні речовини після всмоктування зі шлунково-кишкового тракту. Для практичних цілей провідним залишається встановлення токсичності речовини за інгаляційного шляху надходження.

8.2 Критерії токсикометрії

Токсикометрія – це переважно експериментальний розділ токсикології. Проте перш за все враховують показники токсичності досліджуваної речовини, її потенційну небезпеку, концентрації отрути в навколишньому середовищі або її дози (під час потрапляння речовини в організм, наприклад, через рот), що здатні викликати отруєння.

Всі дози або концентрації отрут, що викликають той або інший ефект під час впливу на організм, умовно поділяють на смертельні дози або концентрації (LD і LC) і не смертельні, або ефективні, які викликають будь-який ефект, окрім смертельного (ED і EC).

Смертельною дозою називають кількість речовини, що надійшла в організм і викликала загибель тварин. Критеріями оцінки токсичних ефектів речовин є величини LD₀, LD₁₆, LD₅₀, LD₈₄, LD₁₀₀ (або LC₀, LC₁₆, LC₅₀, LC₈₄, LC₁₀₀), відповідні дозам (або концентраціям) речовини, що викликає загибель в експерименті 0, 16, 50, 84 і 100% піддослідних тварин. Дози речовини, яка впливає, виражаються в одиницях маси або об'єму отрути на одиницю маси тварини (мг/кг або мл/кг), а її концентрації - в одиницях маси на одиницю об'єму (мг/м³, мг/л), у відсотках, в частинах на мільйон.

ПК_{одор} - порогова концентрація (одоторотична) токсиканта, яка визначається відчуттям запаху.

ПК_{зал} - порогова концентрація залишкової дії токсиканту, що визначається на тваринах (рослинах) після одноразової інгаляції.

ПК_{хр} - порогова концентрація хронічної дії токсиканту, яка визначається в експерименті на тваринах (рослинах) при інгаляційній по 4 години 5 разів на тиждень на протязі 4 місяців.

КВІУ - коефіцієнт вірогідного інгаляційного ураження - відношення максимально допустимої концентрації токсиканту у повітрі за температури 20 °С до ЛК₅₀.

Залежність між дозами (концентраціями) діючих речовин (по осі абсцис) і ефектом у вигляді відсотка загиблих тварин (вісь ординат) може бути виражена графічно у вигляді кривих доза-ефект, які найчастіше мають S-подібну форму (рис. 8.1).

У більшості випадків графік являє собою S-подібну криву log-нормального розподілу, симетричну щодо середньої точки. Можна виділити ряд важливих характеристик цієї кривої, які доцільно враховувати під час інтерпретації отриманих результатів.

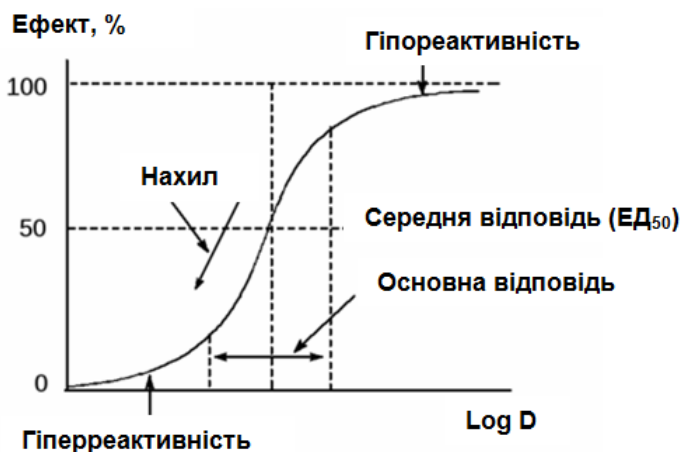


Рисунок 8.1 – Типова крива «доза-ефект» для тварин, симетрично відносно середньої точки (50%)

1. Центральна точка кривої (значення 50% відповіді) або середньо ефективна доза (ED_{50}) - зручний спосіб характеристики токсичності речовини. Якщо ефект, що оцінюється - летальність тварин в групі, ця точка позначається, як середньо смертельна доза. Середньо смертельна доза є найбільш точною кількісною характеристикою токсичності будь-якої речовини, оскільки значення 95% довірчого інтервалу тут мінімальні, а ефект, що оцінюється - безсумнівний (загибель).

2. Невелика частина популяції в лівій частині кривої «доза-ефект» реагує навіть на малі дози токсиканту. Це група гіперчутливих або гіперреактивних особин. Інша частина популяції в правій частині кривої реагує лише на дуже великі дози токсиканту. Це гіпочувстві, гіпореактивні або резистентні особини.

3. Нахил кривої «доза-ефект», особливо поблизу середнього значення, характеризує розкид доз, що викликають ефект. Ця величина показує, наскільки великим буде зміна реакції популяції на дію токсиканту зі зміною діючої дози. Крутий нахил вказує на те, що більша частина популяції буде реагувати на токсикант приблизно однаково у вузькому діапазоні доз, в той час як пологий нахил свідчить про суттєві відмінності в чутливості особин до токсиканту.

Для зручності аналізу крива «доза-ефект» часто перетворюється в лінійну залежність шляхом її побудови в координатах «log-пробіт»: доза токсиканту представляється в логарифмах, вираженість відповідної реакції - в пробітах (одиницях ймовірності розвитку ефекту). Співвідношення частоти розвитку ефекту (в %) і ймовірності його розвитку (в пробітах) визначається за спеціальними таблицями (рис. 8.2).

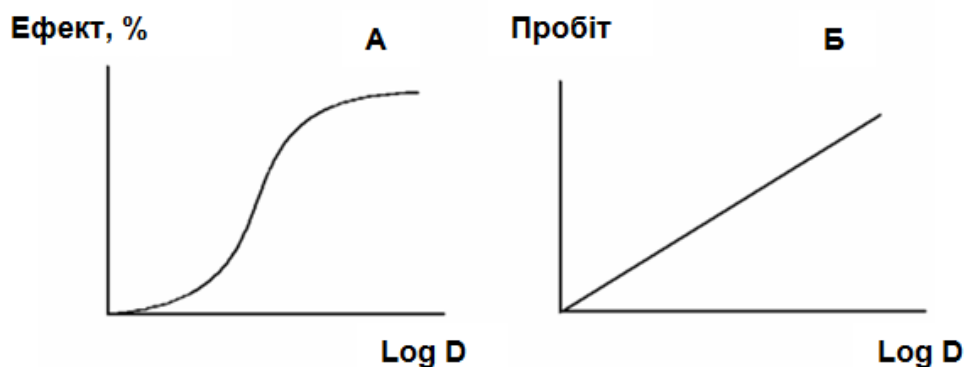


Рисунок 8.2 - Перетворення експериментальних даних визначення залежності «доза – ефект»:

А) залежність «ефект - log дози»; Б) залежність «пробіт ефекту - log дози».

Це перетворення дозволяє досліднику легко, на основі аналізу графіка (Б), оцінити результати експерименту: розрахувати токсичні дози та концентрації, що викликають оцінюваний ефект у тій чи іншій частині популяції - $LD (LC)_{50}$, $LD (LC)_{16, 84}$ тощо, довірчий інтервал цих величин токсичності, крутизну нахилу кривої і т.д.

Найбільш часто використовують тести на гостру токсичність з визначенням середньої летальної (смертельної) дози (LD_{50}) сполуки. LD_{50} визначена як «статистично отриманий вираз разової дози речовини, яка викликає загибель 50% тварин». Основна методична схема встановлення LD_{50} добре розроблена і складається в затравки груп тварин математично пов'язаної серією доз для визначення дози, що викликає загибель 50% тварин дослідної групи, шляхом визначення функції доза-відповідь. Значення LD_{50} зазвичай визначають шляхом розрахунків. Загибель тварин після одноразового впливу речовини може наступити не відразу: терміни смерті залежать від механізму дії речовини, тому в токсикології прийнято спостерігати за тваринами протягом 14 діб.

Якщо речовина не має виражену токсичність, то визначити смертельні дози, навіть вводячи максимально можливі обсяги речовини, не вдається. У таких випадках, щоб отримати приблизні відомості про верхні параметри токсичності, продовжують щоденне введення більшої дози, реєструючи час загибелі тварини та сумарну кількість введеної отрути.

Оцінку результатів проводять на підставі середнього ефективного часу загибелі тварин. Слід зазначити, що під час використання цього методу не потрібно досягнення загибелі всіх тварин групи.

Порогова, або мінімальна, токсична доза для одноразового введення токсичної речовини визначає нижню зону гострої токсичності речовини.

Під час виявлення верхнього параметра токсичності речовини слід враховувати, як швидко наступають симптоми отруєння та смерть. Ці спостереження можуть в якійсь мірі характеризувати токсикодинаміку отрути. Зазвичай можна розмежувати кілька стадій гострого отруєння:

1) прихована стадія, яка триває від моменту введення отрути до перших ознак її дії на організм;

2) продромальна стадія, що характеризується початковими, неясними і нетиповими явищами;

3) стадія наростання отруєння;

4) стадія вищого розвитку, коли всі симптоми отруєння, що представляють характерну для даної отрути картину, досягають найбільшої сили. Ця стадія закінчується загибеллю тварини або переходить в п'яту стадію, коли починається явне зменшення дії отрути.

Під час дії великих доз, коли смерть настає майже миттєво або в дуже короткі терміни, виявити окремі стадії отруєння не представляється можливим.

У ряді випадків після отруєння, іноді навіть однократного, можна відзначити так звану *метатоксичну дію отрути*. Під цим терміном розуміють наявність більш-менш віддалених наслідків отруєння, не пов'язаних з безпосередньою дією отрути. Показовим прикладом може служити ураження нирок, що виявляється через тривалий час після перенесеного отруєння сулемою.

Під час вивчення картини гострої інтоксикації враховують час розвитку отруєння, терміни загибелі тварини, а у випадку виживання тварини - швидкість відновлення функцій організму.

8.3 Умови проведення експерименту

Під час проведення токсикологічного експерименту багато чого залежить від уміння експериментатора спостерігати за тваринами, за появою тих чи інших симптомів отруєння, щоб, підсумувавши їх, виявити характерну дію отрути.

Вплив токсичних речовин оцінюють за зміною зовнішнього вигляду, стану і поведінки тварин: спостерігають за руховою активністю і координацією рухів (характер ходи, збереження рівноваги і т.д.), виявляють наявність тікоподібних рухів голови, тремору, судом і їх характер, парезів і паралічів, визначають тонус мускулатури під час пальпації різних груп м'язів тварини, виявляють реакції тварини на звукові, тактильні та больові подразники.

Токсичні речовини на початку своєї дії часто викликають у тварин явища збудження центральної нервової системи, що, як правило, супроводжується підвищеною руховою активністю. Тварини посилено, часто безладно, рухаються, стрибають, кидаються на стінки клітки. Іноді спостерігаються стереотипні явища: наприклад, миші бігають колом, щури обертаються навколо своєї осі, як би вальсують. Реакція тварин на незначні подразнення буває різко підвищеною аж до агресивної. У мишей іноді спостерігається симптом Штрауба: миша тримає хвіст вертикально, «трубою», за рахунок гіпертонусу м'язів, що свідчить про поширення збудження на області центральної нервової системи, що розташовані нижче, зокрема на спинний мозок. Хода у тварин стає хиткою, рухи - некоординованими. Починаються судомні явища. Проте ці ознаки порушення нерідко змінюються пригніченням центральної нервової системи. Явища гноблення в залежності від механізму дії отрути можуть виникнути і з самого початку отруєння, без попереднього періоду збудження. Тварини перестають рухатися, іноді як би «застигають» на місці, збиваються в купку. Реакція на подразники спочатку знижується, а потім тварини взагалі перестають реагувати на будь-які було подразники, в тому числі і больові. Настає так зване бічне положення, в деяких випадках, коли тонус м'язів підвищений, тварина може знаходитись в будь-якому, навіть неприродному положенні. Бічне становище може переходити в коматозний стан.

На підставі вивчення поведінки тварин з'ясовується картина дії отрути на центральну нервову систему. Можливо навіть приблизно визначити ту частину нервової системи, яка зачеплена дією речовини, яку досліджують.

Характерною ознакою впливу отрути часто є зміна кольору шкірних покривів.

Одним з найбільш постійних симптомів отруєння є зміна дихання - змінюються глибина дихання і його ритм. Одне з типових порушень ритму дихання характеризується тим, що після декількох дихальних рухів, які іноді все поглиблюються, настає дихальна пауза, яка триває 5-10 с. Потім знову слід кілька подихів, знову пауза і так далі (так зване дихання Чейн-Стокса). Змінюються кількісні показники: дихання може настільки прискоритися, що його важко візуально порахувати, чи, навпаки, сповільнюється так, що його, на-

приклад, легко врахувати у мишей, у яких в нормі візуально визначити частоту дихання досить складно.

Зміна серцевої діяльності також є яскравим показником дії отрути.

Часто, особливо під час введення токсичних речовин в шлунок, переважають патологічні явища з боку шлунково-кишкового тракту (блювота, пронос, запор, відмова від їжі тощо). Слід звертати увагу на зміну кольору, консистенції, частоти випорожнень. У мишей підраховують число дефекацій за 1 або 2 години. Мають значення зміни сечі, частота сечовиділення.

Облік даних, отриманих під час спостереження за отруєними тваринами, дозволяє визначити характерні особливості дії отрути.

Тварин, що загинули, а також тих, що вижили, яких вбивають після закінчення терміну спостереження за допомогою наркозу (ефіром або барбітуратами), а також діоксиду вуглецю, піддають патологоанатомічному дослідженню, порівнюючи їх з контрольними.

Способи введення токсикантів

Токсичність хімічних сполук залежить від ряду параметрів: хімічної структури речовини, її фізико-хімічних властивостей, умов впливу на організм (доза, концентрація, час дії і т.д.). Велике значення має шлях введення досліджуваної речовини:

- інгаляційний - з повітрям;
- пероральний - введення в шлунок (через рот);
- перкутанний - надходження через шкіру;
- внутрішньом'язово, внутрішньочеревно, внутрішньовенний, внутрішньошкірний та ін.

Кожен шлях має свої особливості, які необхідно враховувати під час проведення токсикологічного експерименту, оскільки ефект у випадку різного надходження речовини може бути неоднаковим. Швидкість всмоктування речовини для різних способів введення також неоднакова. Неідентичною може бути і клінічна картина отруєння токсикантами, що надходять в організм різними шляхами.

Швидкість і сила дії токсичної речовини, яка потрапила в шлунок, багато в чому залежать від ступеня наповнення шлунку та від характеру його вмісту. У порожньому шлунку речовини відразу вступають в безпосередній контакт зі слизовою шлунку, внаслідок чого всмоктуються швидше. Є достатньо прикладів, коли хімічна сполука, потрапивши в шлунок, повністю втрачає токсичність або вона значно зменшується (кураре, отрути змій і комах). Речовини, які не розчиняються в кислому середовищі, можуть проходити через шлунок та не всмоктуватись, але всмоктуватись в лужному середовищі кишківника. Багато отрути в біологічних середовищах шлунково-кишкового тракту розчиняються краще, ніж у воді, в зв'язку з цим збільшується їх всмоктування.

На швидкість і силу дії токсичних речовин можуть помітно впливати різні зміни зовнішніх умов, що відбиваються на процесах всмоктування в шлунково-кишковому тракті (температура, тиск, вологість повітря).

Велике значення має і загальний стан організму. Відомо, що під час багатьох захворювань всмоктування в шлунку і кишечнику різко зменшується.

Із шлунково-кишкового тракту токсична речовина поширюється лімфатичною та кровоносною системами в різні органи. Важливу роль у перетворенні і знешкодженні отрут грає печінка, особливо ферменти мікросомальної фракції. Завдяки антитоксичній бар'єрній ролі печінки ряд токсичних речовин втрачають або зменшують свою отруйну дію.

Токсичні речовини можна вводити перорально в їх чистому вигляді, в розчинах, емульсіях, суспензіях або з їжею та питною водою.

Під час введення речовин в чистому вигляді є впевненість, що дія, яка буде спостерігатися, залежить саме від речовини, яку досліджують, а не від розчинників або будь-яких інших побічних домішок. Крім того, є можливість точно дозувати речовину, що вводиться.

До розчинів хімічних сполук вдаються в тих випадках, коли доводиться маніпулювати з дуже малою кількістю речовини (0,01 мл і менше) або якщо речовина має подразнюючу дію і це явище треба зменшити, щоб виявити характерний вплив даної речовини на весь організм, а не тільки на слизові оболонки травного тракту.

Розчинник може сам змінити швидкість і силу дії отрути. Чим більш концентрований розчин, тим в більшій кількості він всмоктується і тим більшу токсичність проявляє. Навпаки, всмоктуючись в сильно розведеному вигляді, токсичні речовини в ряді випадків встигають знешкодитися в організмі. Оскільки швидкість всмоктування багатьох речовин залежить головним чином від концентрації, а не від обсягу, для отримання порівнянних результатів доцільніше вводити кількості речовини, які дещо відрізняються, але в однаковій концентрації.

Характер розчинника також грає важливу роль. Найкраще в якості розчинника використовувати воду, оскільки вона сама по собі не викликає токсичної дії та її всмоктування в шлунково-кишковому тракті не порушується.

Останнім часом для стандартизації токсикологічних прийомів пропонується використовувати рафіновану рослинну олію. Однак, великі обсяги її можуть не всмоктатися, а евакуюватися разом з речовиною, яка досліджується, через кишечник.

Якщо речовини (як рідкі, так і тверді) не розчиняються у воді або олії, то їх вводять у вигляді емульсії або суспензії. В якості емульгатора може бути 1-2%-й розчин крохмалю. Речовину, що досліджується, змішують з розчином крохмалю в певних співвідношеннях (1:1, 1:5, 1:10), що залежить від фізико-хімічних властивостей речовини та виявляється експериментальним шляхом. У етиловому спирті розчиняються багато хімічних сполук. Однак, сам етанол може вплинути на речовину, яка досліджується. Слід враховувати, що спиртові розчини отрут всмоктуються в шлунку швидше, ніж водні і особливо олійні.

Досліджувані речовини вводять безпосередньо в ротову порожнину, в шлунок через зонд, а також з їжею або питною водою. Вибір кожного з цих способів обумовлюється фізико-хімічними властивостями речовини, яка дос-

ліджується. Малі кількості речовини можна вносити безпосередньо в ротову порожнину. Введення хімічних речовин з їжею та питною водою є найбільш фізіологічним способом. Одноразового перепоповнення шлунка не настає, а їжа або вода надходить в шлунок поступово. Однак в цих випадках важче враховувати кількість надходження в організм речовини.

Речовини, які досліджуються, вводять тваринам до годування, натщесерце, позбавляючи корму за 4 години до досліду. Годувати експериментальних тварин слід через 4 години після впливу токсиканту.

Введення в шлунок проводиться за допомогою різних зондів - металевих, скляних, пластмасових або гумових. Під час введення зонда слід уникати найменшого насильства: зондом можна поранити стінки глотки, стравоходу, шлунку.

Введення великої кількості рідини, особливо якщо воно проводиться повторно, порушує водний обмін і викликає ряд патологічних симптомів. Прийнято вважати, що найбільш фізіологічним є введення розчинів в мінімальних кількостях, в обсягах, що не перевищують 1-1,5% маси тіла дослідних тварин.

Максимальна кількість рідини, яку можна ввести голодній тварині за один прийом, відповідає місткості її шлунку, що, в свою чергу, залежить від величини тварини. Мишам масою 20-25 г можна ввести в шлунок до 1,0 мл рідини, щурам масою 200-300 г - до 5,0 мл.

Біологічно активні речовини у вигляді розчинів або витяжок частіше вводять внутрішньочеревно або внутрішньом'язово. Досліджувані речовини ін'єктують в м'яз або черевну порожнину тварини. У черевну порожнину можна ввести 5 мл - щурам і 2 мл - мишам, а внутрішньом'язово - відповідно 5 мл і 0,5 мл рідини.

Не завжди вивчаються сполуки високотоксичні, однак, за відсутності відомостей про токсичність слід поводитися з досліджуваними речовинами як з отруйним, приймаючи всі запобіжні заходи.

Вибір і підготовка лабораторних тварин до експерименту

Перш ніж почати токсикологічний експеримент, необхідно чітко визначити завдання дослідження, вибрати об'єкт дослідження (вид тварин), метод введення речовини, встановити тривалість досліду.

Вибір тварин для експерименту є досить відповідальним моментом. В першу чергу враховують такі чинники, як видова чутливість, вік і стать тварин. Під видовою чутливістю розуміють неоднакове відношення тварин різних видів до однієї і тієї ж отрути.

Під час визначення показників токсикометрії рекомендується проводити досліди не менше ніж на двох видах тварин, а саме на лабораторних мишах і щурах. Визначення середньосмертельної дози слід проводити як на самцях, так і на самицях, оскільки у них простежується різниця в величинах LD₅₀, яка, ймовірно, частково може бути обумовлена відмінностями в метаболізмі речовини в печінці тварин різної статі. Гостра токсичність може істотно змінюватися з віком досліджуваних тварин.

Крім того, тварини перед дослідженням не повинні використовуватися для інших експериментів, а також піддаватися впливу будь-яких фармакологічних препаратів. Число тварин для дослідів повинно бути достатнім для статистичного аналізу і залежить від методу розрахунку. Зазвичай для кожної дози використовують групу з 8-10 тварин. Маса обраних тварин повинна відповідати масі статевозрілих особин, для мишей - 18-20 г, а для щурів - 180-240 г.

Вихідний період постановки токсикологічного експерименту можна умовно розділити на наступні етапи:

- підбір потрібних за умовами досліду тварин;
- спостереження, карантин і вибракування хворих тварин;
- визначення вихідних значень досліджуваних показників - фону;
- вибракування тварин зі значеннями показників, що різко виділяються;
- розподіл по групах;
- статистична перевірка відсутності міжгрупових відмінностей.

Умови утримання лабораторних тварин

Важливе значення для токсикологічного експерименту мають умови утримання піддослідних тварин. Утримання тварин в умовах, що викликають у них стрес (одиначне утримання в пеналі, груба фіксація в нефізіологічному положенні), призводить до збільшення токсичності. Зміни в харчуванні також позначаються на показниках токсичності.

Для експериментальних досліджень в токсикологічних лабораторіях використовують щурів лінії Вістар або білих безпородних щурів, які є альбіносами чорної (*Rattus rattus*) та сірої (пацюк - *Rattus norvegicus*) щурів, а також білих мишей, які є альбіносами будинкової миші (*Mus musculus*). І пацюки, і миші належать до одного і того ж ряду гризунів (*Rodentia*), сімейству мишачих (*Muridae*).

Важлива перевага білих щурів як лабораторних тварин полягає в тому, що вони досить стійкі до інфекційних захворювань і дають великий приплід.

Білих щурів утримують у приміщеннях з хорошою вентиляцією, достатнім освітленням і рівномірною температурою – 20-22 °С. Лабораторні щури погано переносять холод. Вологість повітря в приміщеннях не повинна перевищувати 40-45%.

Для утримання щурів найбільш придатні суцільнометалеві або полістиролові клітки, покриті сіткою з нержавіючої або оцинкованої сталі. Мінімальна площа дна клітки на одну тварину становить для щурів 150 см².

В якості підстилки для тварин використовують велику тирсу, подрібнений торф або січку з соломи або паперу, ганчір'я. У клітках підтримують належну чистоту. Вони повинні бути завжди сухими, чистими, добре вентиляваними. Не допускають скупчення в них сечі та фекалій.

Крім щоденного прибирання кліток, 1-2 рази на місяць їх ретельно мийуть і дезінфікують. Дезінфікувати клітки найкраще крутим окропом, гарячим 5-10%-м розчином їдкого лугу або такими протимікробними засобами, як хлорне вапно, креолін, сулема, формалін та ін.

Щури - все їстівні тварини, тому не можна обмежувати їх раціон тільки рослинною їжею. Щури, які не отримують в необхідних кількостях продукти тваринного походження (молоко, м'ясо, м'ясо-кісткове борошно), мінеральні речовини і вітаміни, перестають рости.

Добова потреба дорослого щура в кормах становить в середньому 30-32 г, з них 25 г змішаного корму і 5-7 г овочів.

Годують щурів зазвичай 2 рази на добу. З огляду на те що щури нічні тварини і їдять в темний час доби, основну частину корму слід давати ввечері, приблизно до 20 год. Не рекомендується різко змінювати харчовий режим, до нової їжі щурів потрібно привчати поступово. Вода для пиття повинна бути чистою та свіжою, рекомендується користуватися кип'яченою водою. Замінювати воду молоком також треба поступово, в іншому випадку тварини відмовляються від їжі і хворіють.

Утримання та годування мишей багато в чому схоже з утриманням і годуванням лабораторних щурів. Відмінністю є те, що миші чутливіші до порушень температурного режиму, зміни корму і інфекційних захворювань (зокрема, сальмонельозу). У мишей в набагато більшому ступені, ніж у щурів, проявляється «соціальна» ієрархія в групі - боротьба за лідерство, внаслідок чого не рекомендується змінювати склад мишей в клітках.

Добова потреба дорослої миші в кормах становить в середньому 9,5-10 г змішаного корму і 1-2 г овочів.

Маркування тварин

Іноді під час проведення експериментальних робіт потрібно індивідуальне спостереження за тваринами. Розсаджувати їх окремими клітками не рекомендується, оскільки у випадку одиночного утримання змінюється опірність організму до окремих токсичних речовин (наприклад, судомних отрут). Хороший вихід із цього становища - маркування тварин. Можна проколувати тваринам вуха, виборювати шерсть і т.д., але найкращим способом маркування є фарбування. Найкращою фарбою вважається насичений розчин пікринової кислоти (в сухому вигляді вона вибухонебезпечна). Можна робити позначки 0,5%-м розчином генціанвіолету, фуксину, еозину і іншими фарбами.

Якщо маркування тварин передбачає тільки поділ їх на групи, то найкраще пофарбувати кожен групу тварин різним кольором. Якщо ж виникає необхідність маркування кожної тварини, то застосовуються більш складні системи фарбування. Так, наприклад, бінарна система, запропонована Я. Буретом та ін. (1991), дозволяє здійснити індивідуальне кодування 63 щурів.

Слід пам'ятати, що нанесення фарби не завжди безпечно для організму, оскільки вона може всмоктуватися і потрапляти під час вилизування тваринами вовни всередину.

Принципово можливі три типи токсикологічних експериментів:

– експерименти щодо встановлення зв'язку між дозою або концентрацією отрути та токсичним ефектом. Такі експерименти здійснюються найбільш часто. До них відносяться, наприклад, дослідження визначення середньосмертельних доз і концентрацій;

– експерименти щодо встановлення залежностей між часом впливу отрути і ефектом. У ряді випадків залежності часом - ефект мають велике значення, наприклад, у випадку встановлення гранично допустимих концентрацій шкідливих речовин для атмосферного повітря;

– експерименти щодо встановлення зв'язків між дозою або концентрацією отрути і часом настання фіксованого токсичного ефекту. Прикладом експериментів, що відносяться до цього типу, є дослідження кумулятивних властивостей отрут.

Обсяг ефекту відображають або кількістю тварин, на яких досягнуто певний результат протягом певного терміну спостереження за ними (наприклад, відсоток загибелі тварин протягом першої доби після введення отрути), або за середнім результатом прояву ефекту (наприклад, за часом загибелі половини піддослідних тварин). У першому випадку говорять про альтернативний ефект, в другому - про градуйований (градаційний) ефект від агенту впливу. Під час обліку реакції в альтернативній формі для кожної тварини досить визначити наступ або відсутність ефекту. У випадку обліку же результату в градуйованій формі для кожної тварини необхідно встановити ступінь досягнутого ефекту. Зрозуміло, що для обліку реакції в градуйованій формі необхідні більш тонка методика і індивідуальний підхід до кожної тварини. Таким чином, розглядаючи питання про вивчення залежностей між дозою отрути, часом і ефектом, слід мати на увазі можливість проведення шести видів токсикологічних експериментів: три типи по два варіанти в кожному - в залежності від форми обліку ефекту (альтернативної або градуйованої).

Планування експерименту

Токсичний ефект - результат взаємодії організму і токсиканту. Під час вивчення токсичності речовин необхідний всебічний облік не тільки особливостей організму, але і токсичного агента, що досліджується. На цій стадії проводять аналіз літературних даних щодо характеру біологічної дії, токсичності та небезпеки відомих аналогів речовини, яку планується досліджувати.

Природа або характер токсичної дії, притаманні даній хімічній речовині, в значній мірі залежать від функціональної групи або груп, що входять в молекулу речовини. Знання реакцій, в які можуть вступати ці функціональні групи з реакційно-здатними групами критичних ендогенних біохімічних компонентів, дає можливість прогнозувати характер очікуваної токсичної дії.

За таким фізико-хімічними константами, як молекулярна маса (M_r), температура кипіння ($T_{\text{кип}}$), щільність (d), і деяким іншим можна встановити ступінь кореляції з параметрами токсикометрії. Спираючись на твердо встановлені зв'язки між структурою, фізико-хімічними властивостями і дією речовин, що досліджуються, можна до певної міри синтезувати близькі за будовою та складом речовини.

Однак оцінка токсичності на підставі аналогії з хімічно спорідненими речовинами значною мірою загрожує помилками і вимагає великого обсягу токсикологічної інформації, що характеризує дуже близькі за хімічною будо-

вою речовини. Навіть незначні відмінності в хімічній структурі можуть супроводжуватися значними змінами в токсичності.

Попередня оцінка ступеня токсичності речовини може бути проведена шляхом одноразового введення та встановлення верхньої і нижньої меж діапазону токсичної дії речовини, тобто смертельної та порогової доз. Верхні та нижні параметри токсичності визначають зону гострої токсичної дії. Небезпека гострого отруєння встановлюється шириною цієї зони. Чим вона вужче, тим більш можливе гостре отруєння.

Верхніми параметрами токсичності є смертельні дози, тобто кількість речовини, що у випадку введення в організм викликає загибель певної кількості тварин в дослідній групі.

Практично визначення верхнього параметра токсичності виконують на підставі аналізів результатів випробування ряду доз речовини, які послідовно зростають, з використанням для кожної дози певної групи тварин одного виду: від дози, що не викликає жодного випадку смерті, до дози, що приводить до загибелі всіх тварин в групі. Враховують залежність між дозою речовини і частотою настання летального результату.

На початку гострого досліду в першу чергу треба встановити, в яких цифрових порядках знаходяться параметри токсичності. Доцільно з метою виявлення доз, що лежать в зоні летального дії, спочатку використовувати для кожної дози не більше 1-2 тварин. Досліди з необхідним для статистики числом тварин починають від тієї дози, у випадку введення якої в орієнтовному досліді тварина залишилася живою, в той час як від усіх вищих доз тварини гинули.

Деякі автори рекомендують в попередніх дослідах визначати порядок смертельних доз кратні 10 (наприклад, 5, 50, 500, 5000 мг/кг).

Оскільки для проведення повного досліду щодо встановлення параметрів токсичності потрібна в цілому досить велика кількість тварин, то частіше для цієї мети використовують мишей. Під час встановлення смертельних параметрів для тварин інших видів можна використовувати меншу кількість особин, застосувавши метод Ван дер Вердена.

Випробовувані дози повинні відрізнятися на рівні чисельні значення. Під час вибору доз зазвичай вдаються до арифметичної прогресії (наприклад, 1, 2, 3, 4, 5 і т.д. або 5, 10, 15, 20 тощо). Але дози, взяті в арифметичній прогресії, різняться між собою не кратно. Так, дози 5 і 10 різняться в 2 рази, а дози того ж ряду 50 і 55 - лише на 10%. Це змусило деяких авторів запропонувати користуватися геометричною прогресією (наприклад, 1, 2, 4, 8, 16, 32 і т.д. або 0,1, 0,01, 0,001 і т.д.) під час вибору доз або застосовувати ряди Фульда. Ці ряди являють собою геометричні прогресії з початковим членом 10^n і знаменником $\sqrt[n]{10}$, де n – будь-яке ціле позитивне або негативне число, а m – будь-яке ціле позитивне число, відмінне від нуля. Зручність цих рядів полягає в тому, що вони містять одні й ті ж співвідношення у всіх розрядах одиниць. Конкретний ряд рекомендується вибирати в залежності від кількості тварин, які використовують для дослідів. Наприклад, для дослідів, де кожен дозу досліджують на п'яти-шести тваринах, підходять наступні ряди:

1,0 - 1,5 - 2,1 - 3,2 - 4,6 - 8,8 - 10,0 - 15,0;

1,0 - 1,4 - 1,9 - 2,7 - 3,7 - 5,2 - 7,2 - 10,0 - 14,0.

Для дослідів, в яких дозу досліджують на 10 тваринах, можна застосувати ряди:

1,0 - 1,3 - 1,8 - 2,4 - 3,2 - 4,2 - 5,6 - 7,5 - 10,0 - 13,0;

1,0 - 1,3 - 1,7 - 2,1 - 2,8 - 3,6 - 4,6 - 6,0 - 7,7 - 10,0 - 13,0;

1,0 - 1,3 - 1,6 - 2,0 - 3,2 - 4,0 - 5,0 - 6,3 - 8,0 - 10,0.

Після того як приблизне значення ефективних доз знайдено, приступають до основного експерименту. Піддослідних тварин поділяють на рівні за чисельністю групи - 6-10 тварин в кожній групі. На кожній групі досліджують одну дозу. Всього досліджують 5-8 доз, доходячи з одного боку до дози, яка викликає реакції, що враховується, ні у однієї з тварин в групі, і з іншого боку до дози, що викликає цю реакцію у всієї групи тварин. У всіх випадках бажано, а для деяких методів необхідно, щоб інтервал між випробовуються дозами був постійним.

Слід прагнути до того, щоб весь дослід був проведений протягом одного дня. Якщо це неможливо, то рекомендують щодня досліджувати весь ряд доз на меншій кількості тварин.

Під час вивчення токсичності слід вважати обов'язковим правилом розтин кожної загиблої тварини, з тим щоб виключити з експерименту тварин, смерть яких могла наступити не через дію токсичного агенту. Так, у випадку внутрішньочеревного введення речовини, що може призвести до пошкодження кровоносних судин, про що буде свідчити значна кількість крові в черевній порожнині. У разі введення токсиканту внутрішньощлунково можливе пошкодження стравоходу або помилкове введення речовини в трахею.

В результаті експерименту дослідник отримує дані про кількість тварин, у яких під впливом досліджуваних доз речовини спостерігалася або не спостерігалася певна реакція. Ці дані заносять в таблицю, в якій результат експерименту зазвичай записують у вигляді дробу: в чисельнику вказують число тварин, у яких спостерігалася реакція, що враховується, в знаменнику - число тварин, у яких ця реакція не спостерігалася, або загальне число тварин в групі.

8.4 Методи розрахунку середньо ефективної дози токсикантів

Середньо смертельну дозу обчислюють статистичними методами. Найбільш відомі методи Беренса, Кербера, Першина, Беренса і Шлоссера, метод найменших квадратів, методи пробіт-аналізу Міллера і Тейтнера, Лігчфілда і Уилкоксона, метод Штабекого та деякі інші.

Під час виявлення ефективної дози будь-якої речовини, що викликає конкретний ефект, знаходять не одне певне значення, а ряд значень, які утворюють варіаційний ряд його індивідуальних ефективних доз. Розподіл частот індивідуальних ефективних доз в цьому варіаційному ряду зазвичай наближається до нормального розподілу.

В умовах нормального розподілу варіаційний ряд може бути повністю визначений середньою арифметичною ознакою, яка змінюється (в даному випадку - доза), і величиною стандартного відхилення, відповідної стандартної помилки середнього арифметичного з індивідуальних мінімальних ефективних доз. Знайти її можна, використовуючи відому формулу:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n - 1}}, \quad (8.1)$$

де x - значення окремого спостереження;
 \bar{X} - середня арифметична варіаційного ряду;
 n - число спостережень.

Інший шлях визначення середньої ефективної дози впливає з особливостей кривої нормального розподілу. Площа над віссю абсцис, обмежена цією кривою, висловлює загальну кількість тварин, у яких спостерігалася вивчається реакція (рис. 8.3).

Оскільки крива нормального розподілу симетрична, то перпендикуляр, відновлений з точки x , що відповідає середній ефективній дозі, розділить всю площу, обмежену кривою, на дві рівні частини. Отже, середня ефективна доза є тією дозою, яка викликає досліджуваний ефект у 50% піддослідних тварин.

Отже, замість того, щоб на дуже великій кількості тварин визначати ефективні дози і з них обчислювати середню арифметичну, можна обрати більш простий шлях - шукати ту дозу, яка викликає досліджуваний ефект у 50% піддослідних тварин.

Якщо вивчати на групах тварин дію послідовно зростаючих доз досліджуваної речовини і випробовувати на кожній групі якусь одну дозу, то виявиться, що реакція проявляється лише починаючи з якоїсь певної дози, частота виникнення цієї реакції буде наростати і, нарешті, за якоїсь величині дози ця реакція настане у всіх тварин цієї групи. Залежність між величиною дози та частотою виникнення реакції можна зобразити графічно. Для цього на осі абсцис слід відкласти дози, а на осі ординат - частоту виникнення ефекту, який обліковується, до числа тварин, на яких цю дозу випробували (рис. 8.3, А). У цьому випадку залежність між дозою та частотою настання

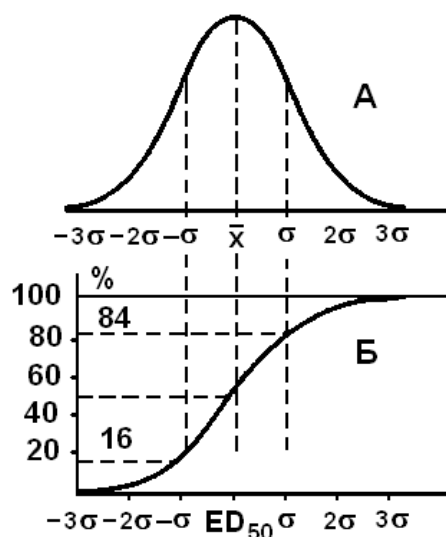


Рисунок 8.3 - Співвідношення між кривою нормального розподілу (А) та відповідної їй кумуляти (Б)

реакції буде представлена симетричною S-подібною кривою. На цій кривій середня ефективна доза відповідає значенню абсциси для тієї частини кривої, ордината якої дорівнює 50%.

Крива має винятково велике значення для кількісної оцінки фармакологічної активності. Загалом, всі методи кількісного визначення активності зводяться до побудови характеристичної кривої або еквівалентної їй прямої на підставі даних, отриманих в результаті експерименту.

Для стандартизованої кривої нормального розподілу, тобто у випадку стандартного відхилення теоретичного розподілу де $\sigma = 1$, слід зазначити, що за $\sigma = -1$ площа, що відсікається перпендикуляром, відновленим з цієї точки, становить 16% (точніше, 15,87%) загальної площі, обмеженої кривою розподілу; за $\sigma = +1$ площа, що відсікається становить 84% (точніше, 84,13%) загальної площі, обмеженої кривою розподілу. Отже, доза речовини, яка менше, ніж LD_{50} на величину стандарту, повинна викликати реакцію у 16% тварин, доза, що перевищує LD_{50} на величину стандарту, повинна викликати реакцію у 84% тварин. Ці дози відповідно позначають LD_{16} і LD_{84} .

Отже, $LD_{16} = LD_{50} - \sigma$; $LD_{84} = LD_{50} + \sigma$.

Звідси: $LD_{84} - LD_{16} = LD_{50} + \sigma - LD_{50} + \sigma = 2 \sigma$, отже, $\sigma = (LD_{84} - LD_{16})/2$.

Це співвідношення часто використовується для знаходження стандартного відхилення і стандартної помилки LD_{50} .

Крива має винятково велике значення для кількісної оцінки фармакологічної активності. Всі методи кількісного визначення активності зводяться до побудови характеристичної кривої або еквівалентної їй прямої на підставі даних, отриманих в результаті експерименту, і ось до наступного їх аналізу.

8.5 Фактори, що впливають на токсичність хімічних сполук

Токсичність хімічних сполук зумовлена взаємодією організму, токсичної речовини та навколишнього середовища. Токсичність отруйних речовин залежить від таких факторів:

- дози або концентрації;
- фізичних і хімічних властивостей;
- шляхів і швидкості проникнення отруту в організм;
- віку і статі;
- індивідуальної сприйнятливості до отрути тощо.

Доза і концентрація. Одним з найважливіших факторів, які визначають токсичність хімічних сполук, є їх доза або концентрація.

Терапевтичною або *лікувальною* називається доза речовини, яка зумовлює певний лікувальний ефект.

Токсичною називається доза речовини, що спричиняє патологічні зміни в організмі, які не призводять до летального наслідку.

Дози лікарських і отруйних речовин виражають у масових (грамах, міліграмах, мікрограмах), об'ємних (мілілітрах, краплях) одиницях та в одиницях біологічної активності (МО – міжнародна одиниця).

Дія речовини, що надійшла в організм, залежить не тільки від її дози, а й від часу перебування в організмі. Період резорбції (поглинання або всмоктування) триває від моменту потрапляння отрути в організм до моменту досягнення максимальної її концентрації в крові. Період елімінації (виведення природнім шляхом) починається від моменту досягнення максимальної концентрації речовини в крові до повного зникнення її з крові. Особам віком понад 60 років рекомендуються дещо менші дози лікарських препаратів, ніж особам молодшого віку, оскільки у старших людей процеси метаболізму та швидкість виведення з організму лікарських препаратів, отрут та їхніх метаболітів дещо сповільнені. Діти мають меншу масу тіла, ніж дорослі. Тому для досягнення терапевтичного ефекту дітям призначають відносно менші дози лікарських препаратів, ніж дорослим. Крім того, для дітей характерні вікові особливості чутливості до лікарських препаратів та отрут.

Токсичність газових речовин характеризується не дозою, вираженою в одиницях маси або об'єму, а концентрацією. Важливим параметром токсичності газових речовин є ГДК (гранично допустима концентрація). З метою санітарної оцінки повітряного середовища та води відкритих водойм (рік, озер), визначають ГДК токсичних речовин в атмосферному повітрі, у повітрі робочої зони і у воді водойм. Для газових токсичних речовин ГДК виражають у міліграмах на кубічний метр (мг/м^3), а для токсичних речовин у воді – в міліграмах на літр (мг/л або дм^3). На основі результатів визначення ГДК розробляють способи очистки повітря підприємств і води водойм від забруднень токсичними речовинами.

8.6 Фізичні і хімічні властивості токсичних речовин

На токсичність хімічних сполук впливає їх агрегатний стан, розчинність у воді і жирах, дисоціація на йони тощо. Газові речовини та пара летких рідин, які потрапляють в організм через дихальні шляхи, виявляють токсичну дію значно швидше, ніж рідини або тверді речовини, що потрапили на шкіру або через стравохід. Токсичність твердих речовин залежить від розміру їх частинок. Тонко подрібнені тверді речовини токсичніші, ніж ті ж самі речовини з більшими частинками. Це пояснюється різною розчинністю дрібних і великих частинок речовин і, відповідно, неоднаковою швидкістю надходження їх у кров. Токсичність хімічних сполук залежить від розчинності їх у жирах і воді. Жиророзчинні речовини легко проникають в організм крізь шкіру і з крові в клітини крізь мембрани. Токсичність водорозчинних речовин залежить від ступеня їх дисоціації. Так, барій хлорид і барій нітрат добре дисоціюють у воді і є високотоксичними, а барій сульфат не розчиняється у воді і не спричиняє токсичної дії на організм. Аналогічні властивості характерні і для деяких сполук арсену. Високотоксичними є добре дисоційовані у воді арсенати. Малорозчинний у воді арсен (III) оксид менш токсичний, ніж арсеніти і арсенати лужних металів. Розчинні у воді солі важких металів токсичніші, ніж їх оксиди.

Токсичність деяких речовин залежить від шляхів надходження їх в організм. Одна і та сама доза отрути, яка потрапила в організм різними шляхами, може викликати неоднаковий токсичний ефект. Під час стенокардії хворим призначають нітрогліцерин у таблетках або у вигляді спиртового розчину. Нітрогліцерин добре всмоктується слизовою оболонкою рота (під'язиковою ділянкою) і тому діє досить швидко. Така сама кількість нітрогліцерину, прийнята всередину, всмоктується повільніше і його дія сповільнюється.

Хімічна будова та дія токсичних речовин

Встановлено, що дія багатьох токсичних речовин залежить від їх хімічної будови. Однак закономірності цієї залежності для деяких речовин ще не встановлені. Показано, що токсичність хімічних речовин зумовлена наявністю в їхніх молекулах певних функціональних груп або подвійних зв'язків. Багато ненасичених сполук є більш токсичними, ніж близькі до них за складом насичені речовини. Так, аліловий спирт $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OH}$, який належить до ненасичених сполук, більш токсичний, ніж близький до нього за складом насичений пропіловий спирт $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$. Токсичними є речовини, в молекулах яких містяться такі групи атомів: $=\text{C}=\text{O}$, $=\text{C}=\text{C}$, $\text{S}=\text{}$, $-\text{N}=\text{O}$, $-\text{NO}_2$ та ін. Токсичність деяких органічних речовин зумовлена введенням до складу їх молекул атомів хлору, арсену, меркурію тощо. Певні групи атомів ($-\text{C}=\text{C}-$, $-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}_2$ та ін.), які містяться в молекулах токсичних речовин, посилюють їх токсичність. Токсичність хімічних сполук залежить від їх положення у відповідних гомологічних рядах. Із збільшенням молекулярної маси токсичність гомологів зростає. Наприклад, пропіонова кислота більш токсична, ніж оцтова, а масляна кислота токсичніша за пропіонову. Аліфатичні спирти мають більш виражену токсичну дію, ніж їх ізомери з розгалуженим ланцюгом атомів. Підтвердженням цього є вища токсичність пропілового і бутилового спиртів порівняно з їх ізомерами (ізопропіловим та ізобутиловим спиртами). Пара циклічних вуглеводнів (циклопропану, циклобутану, циклопентану, циклогексану та ін.) токсичніша, ніж пара відповідних їм (за кількістю атомів карбону) аліфатичних вуглеводнів (пропану, бутану, пентану, гексану тощо). Із збільшенням кількості атомів карбону в молекулах спиртів їх токсичність зростає.

Питання та завдання для самоконтролю

1. Що таке токсин?
2. Охарактеризуйте поняття про «ксенобіотики».
3. Що таке токсикодинаміка та токсикокінетика?
4. В чому різниця між мінімальною летальною дозою та абсолютною летальною дозою?
5. Назвіть класи шкідливих речовин за ступенем токсичності.
6. Охарактеризуйте класифікацію речовин, які забруднюють воду, за токсикологічними параметрами.

7. Назвіть основні шляхи потрапляння отруйних речовин в живі організми.
8. Що таке гіпоксія? Назвіть її основні типи.
9. Класифікація ксенобіотиків за характером дії.
10. Дайте визначення поняття «летальна доза».
11. Як впливає будова токсикантів на їх вплив на живі організми?
12. Які фактори впливають на токсичність сполук?
13. Назвіть методи розрахунку середньоєфективної дози токсикантів.

ЛЕКЦІЯ 9. ТОКСИНИ ПРИРОДНОГО ПОХОДЖЕННЯ

План

- 9.1. Токсичні речовини рослин.
- 9.2. Токсичні речовини грибів.
- 9.3. Токсичні речовини водоростей.
- 9.4 Токсичні речовини тварин

Як відомо, між живими організмами та популяціями, що утворюють екосистему, існує безліч усіляких взаємозв'язків, зокрема, хімічних взаємодій за участю різних речовин, що виконують інформаційну й регуляторну функції. Як правило, такі речовини є вторинними метаболітами. Вони виробляються організмами в кількостях набагато менших, ніж ті речовини, що є пластичним і енергетичним матеріалом. Вторинні метаболіти можуть як виділятися організмом, так і накопичуватися у його тканинах.

Для організму-реципієнта подібні хеморегулятори є ксенобіотиками. Вони можуть впливати як позитивно (наприклад, феромони комах, рослинні попередники гормонів у травоїдних), так і негативно, тобто, мати токсичну дію.

Рослини і тварини виробляють токсини з метою:

- захисту від консументів (у більшості випадків);
- атакування організму, який є харчовим об'єктом (змійна отрута);
- усунення конкурентів щодо харчових ресурсів (антибіотики).

Біогенні токсини надзвичайно різноманітні за своєю хімічною структурою. До них належать поліпептиди, білки і речовини небілкової природи (афлатоксини, що є похідними кумаринів). Клітинні біологи і медики вважають токсинами речовини, здатні порушити нормальний стан і функції протоплазми, а також усіх, властивих клітинам каталітичних систем і фізіологічно активних сполук.

Умовно біотоксини поділяють на дві групи – екзо- і ендотоксини (префікс «екзо-» означає «зовнішній», «ендо-» - внутрішній).

Ендотоксини представлені в основному складними білками (комплексами ліпополісахаридів з білками та ін.), синтез яких відбувається в клітинній мембрані в усіх патогенних бактерій (збудників черевного тифу, паратифів, дизентерії та ін.).

До ендотоксинів належать і звичайні «відходи» обміну речовин, а також сполуки, поява яких у клітині пов'язана з різними порушеннями метаболічних процесів. Вони можуть бути спричинені дією шкідливих факторів. Наприклад, дія низки токсичних речовин та іонізуючої радіації призводить до утворення сильнотоксичних окислювачів – ліпоперекисів, вільних радикалів тощо.

Екзотоксини – це токсини, які виділяють організми прижиттєво або по смертю. Прижиттєві токсини називають істинними, або первинними. Істинні токсини патогенних бактерій називають антибіотиками.

У природі поширені і *вторинні екзотоксини*. Вони відрізняються від істинних екзотоксинів тим, що потрапляють у зовнішнє середовище в процесі

автолізу і мікробіологічного розкладання залишків відмерлих організмів (тобто із посмертними – трупними виділеннями).

9.1 Токсичні речовини рослин

Вироблення токсичних речовин є одним із основних шляхів захисту рослин від фітофагів. Оскільки рослини позбавлені можливості активно оборонятися від ворогів, то в них можуть розвиватися лише пасивні способи захисту:

- механічні (шипи, колючки, товста кора);
- хімічні (накопичення і запасання у тканинах речовин, шкідливих для організмів, що їх поїдають,);
- висока інтенсивність регенераційних процесів (швидкий ріст паростків, відновлення зеленої маси тощо).

Хімічні сполуки, що виконують захисну функцію, викликають у рослиноїдних тварин наступні реакції:

- відлякування через неприємний смак і запах;
- отруєння токсинами;
- підвищення смертності;
- порушення онтогенезу;
- пригнічення плідності.

Таким чином, рослинні токсини є засобом ослаблення екологічного натиску фітофагів на рослини за рахунок зниження їх чисельності або відволікання від поїдання даного виду рослин.

До речовин – *детерентів* (від лат. *detero* - погіршується, псування) - речовин, що інгібують харчування або відкладання яєць відносяться сполуки, які:

- мають слабку токсичну дію, тобто здатні викликати харчове отруєння легкого ступеня;
- стимулюють тварин рухатися від рослини-джерела, наприклад, через те, що мають неприємний запах (такі речовини називають харчовими репелентами);
- знижують живильну цінність корму, наприклад, через блокування протеолітичних ферментів.

У якості прикладу можна навести таніни – дубильні речовини, продукти поліконденсації фенолів, які використовуються в процесі вичинки шкір. Вони також мають специфічний смак, неприємний для тварин. Таніни містяться у корі дубу, кісточках та шкірці винограду, чаї тощо.

Деякі детеренти, крім відлякування тварин виконують в організмі рослини й інші функції, наприклад, беруть участь у регуляції метаболізму.

У реальних екосистемах у рослин існує багатокомпонентний комплекс речовин, призначених для стримування фітофагів.

Одна й та сама речовина може виконувати декілька хеморегуляторних функцій, наприклад, бути одночасно детерентом і інгібітором линяння. Деякі речовини в малих дозах можуть проявляти себе як *стериланти* (речовини для

статевої стерилізації комах з метою отримання безплідного потомства), а в великих – як смертельно небезпечні токсини.

Ступінь токсичності рослини залежить певною мірою від умов її існування: місцевості, ґрунту, клімату тощо.

Наприклад, деякі види конюшини, що в нашій країні відомі як цінний живильний корм, в Англії є отруйними для худоби через високий вміст ціаногенних глікозидів. Можливою причиною цього є необхідність захисту від слизняків та інших рослиноїстівних молюсків, які там активні цілий рік. В умовах України популяції молюсків повинні вирости протягом певного періоду після холодної зими, а конюшина за цей час встигає пройти початкову, найбільш уразливу фазу свого розвитку, далі хімічний захист їй вже не так потрібний.

Практично для всіх рослин є характерним підвищене накопичення токсинів в умовах дефіциту вологи. Деякі рослини збільшують токсичність у разі підвищеної затіненості. Також процес накопичення токсичних речовин залежить від часу доби.

Слід зазначити, що повна відсутність фітофагів хоча і сприяє життю окремої рослини, не завжди є корисною для виду в цілому, оскільки негативно позначається на його конкурентоздатності й темпах його еволюції. Тому, в багатьох трав'яних рослинах містяться речовини, що сприяють росту трав'яних тварин. Вміст таких речовин збільшується в разі рясного зростання рослинної маси в сприятливих кліматичних відношеннях роки і, навпаки, в несприятливих роки в рослинах збільшується вміст токсичних речовин. Механізм цього явища дуже простий: під час посухи або сильних холодів у тканинах рослин знижується процентний вміст води та збільшується процентний вміст сухої маси, через що зростає і концентрація накопичених токсичних речовин.

Існують також інші механізми активізації хімічного захисту рослин, пов'язані, зокрема, з наявністю хімічного інформаційного обміну між окремими рослинами. Відомо, що деякі рослини в разі сильної атаки комах передають сусіднім рослинам сигнали, що ініціюють розвиток у тих захисної реакції, наприклад, зміни хімічного складу листя.

Спектр речовин, призначених для хімічного захисту, вироблявся рослинами поступово, протягом тривалої еволюції. В свою чергу, і тварини протягом довгого співіснування з рослинами, що служили їм джерелом їжі, виробляли засоби подолання хімічного бар'єру. Адаптація рослиноїстівних тварин до фітотоксинів здійснювалася різними способами. Зокрема, шляхом вироблення механізмів детоксикації, коли отрути в організмі через хімічні реакції перетворюються на нетоксичні сполуки, виводяться з організму або накопичуються у спеціальних тканинах, через що виключаються з метаболізму.

Деякі тварини внаслідок біохімічних еволюційних перебудов набули здатності мати користь від вторинних метаболітів рослин, які ставали не токсинами, а попередниками вітамінів, гормонів тощо.

У ході еволюції виникали стійкі харчові зв'язки між окремими видами рослин і фітофагів. Якщо якийсь вид тварин набував здатності знешкоджува-

ти токсини конкретного виду рослин, то йому відкривалося додаткове джерело їжі. Відсутність конкурентів на цю їжу давала фітофагам незаперечну екологічну перевагу.

З іншого боку, і рослини в ході еволюції пристосувалися використовувати своїх консументів, наприклад, у якості обпилювачів. У такому випадку вони замість токсичних речовин починали виробляти для комах-опилювачів *атрактанти* (хімічні речовини, що викликають у організмів, які їх сприймають, потяг до джерела запаху) і, навіть, живильні речовини.

Таким чином, хімічні сполуки, у т.ч. й токсини, значною мірою регулюють потоки енергії вздовж харчових ланцюгів від рослин до фітофагів, беруть участь у формуванні складу й чисельності фітофагів (а отже, й консументів більш високих порядків) у даній екосистемі.

Найпростішим шляхом підвищення власної токсичності є вилучення окремих речовин з навколишнього середовища і накопичення їх у своїх тканинах. Такими речовинами можуть бути насамперед мікроелементи, важкі метали, тобто сполуки, що містять хімічні елементи, які не входять до складу живих організмів або зустрічаються в них у незначній кількості.

Так, відомими є рослини, що вилучають із ґрунту сполуки селену (Se) і накопичують їх у своїх тканинах. Чим вищим є вміст Se у гірських породах даної місцевості, а, відповідно, і в ґрунті, тим вищою є його концентрація в цих рослинах і тим більше токсичність. Класичним прикладом селенонакопичувачів є астрагали. Токсичність підвищених доз Se обумовлюється його хімічною подібністю до атомів сірки і, відповідно, здатністю заміщувати сірку в біомолекулах.

Загальновідомою є схильність до накопичення важких металів, фторидів, органічних сполук антропогенного походження у нижчих рослин, водоростей та грибів, що дозволяє даним організмам як утилізувати небезпечні ксенобіотики шляхом «складування в депо», так і мати додатковий захист від консументів. Тому поблизу промислових об'єктів і автотрас, як правило, всі рослини є тією чи іншою мірою токсичними.

Крім накопичення речовин з навколишнього середовища, рослини виробляють також власні токсини, причому останній спосіб хімічного захисту переважає в більшості рослин.

Токсини можуть накопичуватися як в усіх тканинах рослин, так і в спеціалізованих органах. Досить поширеною є акумуляція токсичних речовин у насінні або вегетативних паростках, що є засобом захисту ювенільних паростків як найменш конкурентоздатних одиниць у популяції рослин. Наприклад, у кісточках деяких плодових дерев (мигдаль, абрикос, сливи тощо) накопичується ціаноглікозид амігдалин, у результаті розпаду якого виділяється синильна кислота.

Класифікація рослинних токсинів за хімічною структурою. Відома величезна кількість речовин, які виробляються тканинами рослин різних видів з метою враження організмів-консументів (їх називають *фітотоксинами*). Відкрито як універсальні фітотоксини, що зустрічаються у представників різних

класів рослин, так і високоспецифічні сполуки, які виробляє тільки один вид рослин. Високий ступінь токсикоспецифічності є особливо характерним для вищих рослин. Існують навіть методи таксономічної діагностики окремих рослин, що базуються на визначенні токсинів, які вони виробляють.

Велика чисельність токсичних речовин рослин, наявність серед них сполук різної хімічної природи обумовлюють певні труднощі в їх класифікації. Найпростішим є поділ фітотоксинів на такі, що містять і не містять азот.

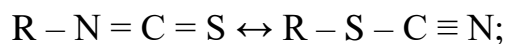
Серед токсинів, що не містять азот зустрічаються сполуки різних класів: глікозиди, терпеноїди, флавоноїди, хінони, піретрини, феноли тощо.

Відомою є група речовин – *серцеві глікозиди*, які є наявними в конвалії, наперстянці та інших рослинах. Ці сполуки мають виражену кардіотонічну активність, тобто можуть підсилювати скорочення серцевого м'язу без витрати додаткової енергії. Їх ефект обумовлений блокуванням мембранних АТФ-аз, впливом на обмін іонів Ca^{2+} , K^+ , Na^+ у клітинах серцевого м'язу та іншими факторами.

Гусені деяких метеликів-данаїдів пристосувалися накопичувати глікозиди у своєму тілі і таким чином можуть харчуватися відповідними токсичними рослинами без шкоди для себе. Більш того, глікозиди мають відлякуючий смак для комахоїдних птахів, тому крильця в метеликів даних видів комах мають яскраві кольори.

Серед токсинів, що містять азот, виділяються наступні групи:

- небілкові амінокислоти (більше 300);
- ціаногенні глікозиди (більше 60) – за своєю природою вони не є токсичними, але в організмі підлягають ферментативному розщепленню із виділенням синильної кислоти – HCN . Зустрічаються у більше ніж 800 видів рослин, у тому числі й у насінні кісточкових плодів культур;
- глюкозинолати (більше 90) – виділяють під час розщеплення в організмі тіоціанати та ізотіоціанати, або гірчичні олії, що є токсичними для ссавців:



- ізобутиламіді ненасичених амінокислот;
- пептиди і білки (наприклад, білком є рицин, що міститься у насінні рицини);
- алкалоїди.

До групи алкалоїдів відносяться найбільш досконалі і складні фітотоксини, що мають виражену видоспецифічність. Наразі відомо більше 10000 речовин даної групи. Представники одного систематичного порядку рослин виробляють алкалоїди подібної хімічної структури. Алкалоїди характерні для вищих, переважно, квіткових рослин. У складі нижчих рослин, мохоподібних і папоротеподібних вони відсутні.

Алкалоїдам зазвичай надають назви рослин, з яких їх виділяють. Назва алкалоїду може бути: за родовою назвою рослини (атропін - *Atropa*); за видовою назвою рослини (кокаїн - *Erytroxylon coca*); за фізіологічною активністю

(морфін - від імені бога сну Морфея); за назвою рослинної сировини (ерготамін - від назви ріжок - *ergot*); або називають іменем першовідкривача (Пелетьє - пелетьєрин). Іноді до назви додають префікс чи суфікс, щоб позначити інший алкалоїд з цього ж рослинного джерела, проте відповідно до хімічної номенклатури назва алкалоїдів має закінчуватися на суфікс *-ін*.

Алкалоїди, які виявляють у тварин, не завжди синтезуються самим організмом, іноді їх походження пов'язане з характером їжі. Так, бобри, вживаючи в їжу кореневища латаття жовтого (лат. *Nuphar lutea*), накопичують алкалоїд касторамін, дуже близький до нуфарідину.

Зазвичай багаті алкалоїдами рослини вологого тропічного клімату. Тепла погода сприяє підвищенню вмісту в рослинах алкалоїдів, холодна - гальмує, а під час заморозків алкалоїди в рослинах не накопичуються. Наприклад, на Кавказі надземну частину чемериці після заморозків тварини поїдають без подальшого отруєння, а в Середній Азії після заморозків верблуди поїдають анабазис. Вміст алкалоїдів змінюється навіть протягом доби. У лобелії одутої кількість їх в нічний час на 40% більше, ніж в полудень. Надрізи коробочок опійного маку в вечірні години дають більший вихід опію і вміст у ньому алкалоїдів вище.

Впливає на вміст алкалоїдів і висотний фактор. Встановлено, що для кожного виду є свої оптимальні висоти. У жовтозілля широколистого (*Senecio platyphylloides*) найбільша кількість алкалоїдів (платифілін) накопичується на висоті 1800-2000 м над рівнем моря (жовтозілля зустрічається в горах на висоті до 2500 м), після чого вміст алкалоїдів знижується. Таке явище спостерігається у хінного дерева, беладони, ефедри.

Важливим фактором є ґрунтові умови. Наприклад, солянка або курай Ріхтера (*Salsola Richteri*), що росте на пісках, дає близько 1% алкалоїдів, а та, що виросла на глинистому ґрунті містить лише їх сліди. У культивованих рослин відзначається підвищення вмісту алкалоїдів у випадку внесення азотвмісних добрив. Має значення і внутрішньовидова (індивідуальна) мінливість. Спостерігається значна різниця у вмісті алкалоїдів у рослин одного виду, що ростуть в однакових умовах, що залежить від індивідуальних властивостей рослин.

Коливання вмісту алкалоїдів виявляються також під час сушіння і зберігання сировини. У випадку сповільненої сушки нестійкі алкалоїди розкладаються. Вміст алкалоїдів знижується також під час зберігання сировини в сирих приміщеннях.

Серед алкалоїдів зустрічаються сполуки з досить різноманітною структурою, що поділяються на наступні групи:

- похідні піридину і піперидину (нікотин);
- похідні піролідину і тропану (атропін, кокаїн);
- похідні хіноліну і ізохіноліну (морфін);
- похідні індолу (отрута кураре, стрихнін);
- похідні пурину (кофеїн);
- стероїдні алкалоїди (соланін);

- похідні імідазолу (пілокарпін);
- ациклічні алкалоїдні аміни (ефедрин);
- аконітові алкалоїди (метілаконітин);
- піролізидинові алкалоїди тощо.

Вплив рослинних метаболітів на ріст і розмноження фітофагів. Одним із напрямків захисної стратегії рослин є вироблення речовин, що порушують онтогенез травоядних тварин (комахи, гризуни, копитні) і понижують їх здатність до розмноження. Деякі з них є універсальними і здатні впливати на людину. Наприклад, канабіоїди, що входять до складу марихуани, можуть призвести до стерильності. Також вони викликають численні порушення інших функцій організму, пошкоджуючи клітинні мембрани.

Оскільки процеси онтогенезу і розмноження у тварин регулюються ендокринною системою, то дія рослинних регуляторів цих процесів базується на їхній подібності до відповідних гормонів. Речовини, що впливають на здатність до розмноження ссавців, подібні до статевих гормонів, наприклад, *фітоестрогени*, які були знайдені у плодах гранату і деяких пальм. У квітках деяких рослин виявлені такі речовини як естрадіол, тестостерон, тощо.

Вміст таких речовин досягає ефективної величини в роки з малою кількістю опадів. Це є важливим екологічним регуляторним механізмом зменшення чисельності популяції консументів у роки з малою кількістю корму.

Регуляція онтогенезу комах рослинними метаболітами має свої особливості, пов'язані зі складним життєвим циклом цих організмів.

Процес онтогенезу комах складається з декількох етапів і регулюється двома гормонами: *гормоном линяння* (ГЛ) і *ювенільним гормоном* (ЮГ). Для його нормального протікання необхідно підтримувати баланс вироблення і концентрації цих гормонів в організмі на різних стадіях розвитку.

Хімічна назва гормонів линяння – *екдізони* або *екдістерони*. Ці сполуки, впливаючи на генетичний апарат, запускають ферментативний синтез речовин, необхідних для склеротизації кутикули (панцира комах). Як з'ясувалося, речовини, що відносяться до екдизонів, містяться в листі близько 100 видів рослин, причому в кількості на декілька порядків вищій, ніж у комах. Наприклад, однакову кількість екдизонів можна вилучити з 50 кг лялечок шовкопряда, з 25 г сухих листів тиса або з 2,5 г кореневищ папороті.

Порівняно з гормонами комах фітоекдізони в 20 разів більш ефективні і набагато повільніше інактивуються в організмі.

Деякі види рослин, навпаки, синтезують речовину-інгібітор линяння, яка за високих концентрацій гальмує зростання комах.

Ювенільний гормон виробляється у великих кількостях на перших стадіях розвитку комах починаючи з моменту виходу личинки з яйця. Його функція полягає у пригніченні екдизонів, що перешкоджає переходу личинки в більш зрілі стадії. У разі нормального розвитку комах секреція ЮГ зменшується через низку послідовних линянь, а секреція ГЛ збільшується і, нарешті, личинка перетворюється на імаго. З'ясувалося, що велика кількість рослин виробляє речовини-аналоги ювенільних гормонів комах, причому вони діють

тільки на один або на декілька видів комах, імовірно, найбільш небезпечних для даної рослини.

Цікавою є історія відкриття аналогів ЮГ у рослин. Чехословацького ентомолога К.Сламу, який у себе на батьківщині займався дослідженням клопів-солдатиків, було запрошено до Гарвардського університету. На новому місці йому довго не вдавалося виростити цих комах, оскільки їх розвиток увесь час затримувався на одній личинковій стадії (після п'ятого линяння). Пошуки причини невдач були довгими й безуспішними. Експерименти стали вдаватися лише після заміни фільтрувального паперу. До Гарварда К.Слама використовував папір європейських фірм, а тут став користуватися американським, виробленим із ялиці бальзамічної. З паперу цієї рослини було виділено речовину – ювабіон, яка діє на клопів як аналог ювенільних гормонів.

Деякі рослини, навпаки, виробляють речовини-антагоністи ЮГ – *прекоцени*. Прекоцени пригнічують розвиток залози, яка виробляє ювенільний гормон. У результаті в комах спостерігається передчасне старіння: вони перетворюються на неповноцінних дорослих особин, самки яких являються стерильними.

Крім речовин, що впливають на ріст і розмноження фітофагів, відомі рослинні метаболіти, що мають мутагенний та канцерогенний ефект. Їхня структура і механізм дії подібні до техногенних канцерогенів.

З іншого боку, виявлено цілий ряд рослинних речовин, що мають антиканцерогенний ефект, наприклад, вітаміни та антиоксиданти. Можливо, що процеси канцерогенезу в організмі трав'яїдних тварин можуть регулюватися речовинами, що містяться в їхніх рослинних субстратах.

Алелопатія – це явище негативного впливу на рослини тих чи інших речовин рослинного походження і продуктів їх розпаду або мікробної трансформації.

Відомо, що рослини можуть виявляти токсичні властивості не тільки по відношенню до тварин-консументів, але й до існуючих поряд з ними інших рослин. Основна мета такої поведінки – послабити конкуренцію за обмежені природні ресурси.

Пригнічувати життєдіяльність рослин можуть різні речовини: ліпіди, феноли, глікозиди, таніни тощо.

Наприклад, деякі рослини виробляють і виділяють у навколишнє середовище небілкові амінокислоти (серед вищих рослин їх відомо близько 300). Потрапляючи через ґрунт або воду в інші рослини, гриби або мікроорганізми, ці амінокислоти сприймаються клітинними системами білкового синтезу за звичайні і вбудовуються в білкові молекули. В результаті має місце синтез аномальних білків або гальмування процесів синтезу, а в самих рослинах-продуцентах небілкових амінокислот такого не відбувається, оскільки їх власні системи білкового синтезу «впізнають» дані речовини.

Досить складні алелопатичні відносини спостерігаються між бур'янистими і культурними рослинами. Насіння бур'янів може пригнічувати ріст і

проростання насіння культурних рослин. Неприбрані залишки врожаю деяких рослин можуть впливати на продуктивність наступних культур.

Серед деяких рослин відома аутокотоксичність. Наприклад, кофеїн, що міститься в листі кавових дерев, що вже опало, пригнічує ріст паростків цієї рослини. Можливий сенс від цього явища – не допустити переущільнення рослинного покриву.

9.2 Токсичні речовини грибів

Токсини, які виробляються грибами, або *мікотоксини* виконують таку саму функцію, як і токсини рослин.

Хімічна будова і біологічна активність мікотоксинів надзвичайно різноманітні. Вони не являють собою єдину в хімічному відношенні групу. З практичної точки зору найбільший інтерес представляють речовини, які продукуються мікроскопічними грибами, і можуть заражати харчові продукти. До таких належать, зокрема, деякі ерготоксини, які продукуються грибами групи *Claviceps* (ріжки, маткові ріжки), афлатоксини (B1, B2, G1, G2) і близькі до них сполуки, що виділяються грибами групи *Aspergillus*, тріхотеценові мікотоксини (більше 40 найменувань), які продукуються декількома родами грибів, переважно *Fusarium*, охратоксини (B, C) та ін.

Отруєння зерном, зараженим ріжками, в старі часи часто носили характер епідемій. Захворювання виявлялися як гангренозними змінами кінцівок, так і психодіслептичними ефектами («Антонов вогонь» - гангрена, «танець святого Віта» – розлад центральної нервової системи, що характеризується мимовільними рухами тулуба, кінцівок, голови, м'язів обличчя). Наразі подібні епідемії серед населення практично не відзначаються, проте можливе ураження рогатої худоби. Одним з найвідоміших похідних ерготіна, що виділяється ріжків, є діетіламід лізергінової кислоти (ДЛК) - виражений галюциноген.

Найбільш активним продуцентом афлатоксинів є грибки *Aspergillus flavus* та *A. parasiticus* (звідси і назва токсинів), що ростуть на зернах, насінні і плодах рослин з високим вмістом олії (наприклад, на насінні арахісу) і деяких інших субстратах. Афлатоксини згодом і за умов неправильного зберігання утворюються в залежаних зборах чаю та інших трав. Токсин виявляється також у молоці тварин, які вживали заражений корм. З усіх біологічно вироблених отрут афлатоксини є найсильнішими гепатоканцерогенами з виявлених на сьогоднішній день. Стійкі до теплової обробки продуктів. У випадку потрапляння в організм високої дози отрути смерть настає протягом декількох діб через необоротні ураження печінки, у випадку попадання низької дози розвивається хронічний афлатоксікоз, що характеризується пригніченням імунної системи, пошкодженням ДНК, активацією онкогенів.

Мікотоксини поділяються на різні групи, наприклад:

- *афлатоксини* (відомо близько 10 речовин даної групи), що продукуються грибами роду *Aspergillus*, які паразитують на арахісі, кукурудзі, горіхах, овочах. В організмі вищих тварин вони мають виражену гепатотоксичну і

гепатоканцерогенну дію. Наприклад, афлатоксин В₁ у гепатоцитах перетворюється на високотоксичні продукти: епоксид і дігідродіол, що блокують процеси білкового синтезу;

- *охратоксини*, що виробляються грибами роду *Aspergillus & Penicillium*, які паразитують на зернах кави і пшениці та на сирах, мають нефротоксичну і тератогенну дію;

- *тріхотеценові мікотоксини*, що виробляються грибами роду *Fusarium*, які паразитують на зернах пшениці й потрапляють до організму людини із зараженим борошном. Основними їхніми мішенями є кров та епітеліальні тканини. На клітинному рівні вражають лізосоми та мітохондрії, порушують процеси білкового синтезу. Це призводить до некрозу клітин епітелію і стовбурових клітин кісткового мозку з відповідними наслідками (анемія, кровотеча, значне зниження імунітету);

- *ерготоксини*, до складу яких входить приблизно 50 сполук – похідних лізергінової кислоти, що зустрічаються в ріжках. Ерготоксини є хімічними аналогами адреналіну й сіротоніну, конкурують із ними за адренорецептори і, блокуючи останні, призводять до спазму гладеньких м'язів. Відомий штучний аналог ерготоксинів – діетиламід лізергінової кислоти (ЛСД), що має галюциногенну і психотропну дію.

Антибіотики – широка група речовин, що продукуються грибами декількох родин, зокрема *Penicillium*. Їх первинна функція полягає в усуненні конкурентів за харчові ресурси. Але, оскільки їх токсична дія спрямована на бактерії, то для людини ці сполуки виявляються не ворогами, а союзниками. До антибіотиків можуть відноситися і речовини різної хімічної структури, що є токсичними для бактеріальних клітин і не впливають при цьому на клітини вищих організмів. Пошук речовин, що мають такі властивості, ведеться постійно. Наразі відомо понад 4 тис. антибіотиків, але тільки 60 з них мають практичне застосування в медицині. Першим антибіотиком був пеніцилін, відкритий А.Флемінгом в 1929 р.

Гриби – *макроміцети* (які утворюють плодові тіла) виробляють отруйні речовини для захисту своїх плодових тіл від передчасного поїдання до періоду розсіювання спор. Багато їстівних грибів, навпаки, з віком стають токсичними, оскільки в них накопичуються продукти розкладу, особливо, якщо гриб ушкоджений хворобою чи паразитами.

З плодового тіла блідої поганки було виділено декілька токсичних речовин, що вражають різні органи і тканини, а саме:

- *фалоїдин*: являє собою поліпептид, що складається з семи амінокислотних залишків, два з яких мають ароматичну структуру. Його мішенню є плазматична мембрана клітин печінки. Ця речовина проникає всередину клітини і взаємодіє з актином, викликаючи його необоротну полімеризацію;

- *α-аманітин* (амотоксин) – також поліпептид, що складається з восьми амінокислотних залишків, блокує синтез РНК-полімерази. Летальна доза для людини складає 5-7 г.

З макоміцетів найбільш отруйними є представники родів *Amanita* – поганки та мухомори, *Hypholoma* – опеньки несправжні та ін.

Слід не забувати про те, що плодові тіла грибів, більшість яких люди споживають у їжу, мають властивість акумулювати ксенобіотики. Крім цього, гриби здатні накопичувати у великій концентрації важкі метали та інші токсичні речовини з навколишнього середовища, що слід враховувати у екологічно неблагодіючих районах. Наприклад, за здатністю до накопичення цезію-137 макроміцети поділяють на 4 групи:

- 1) найменше накопичують: глива, печериці, дощовик, опеньок;
- 2) середньо накопичують: підберезовик, підосичник, лисичка звичайна, білий гриб;
- 3) сильно накопичують: сиріжки, молочники;
- 4) акумулятори радіоактивного цезію – масляки, моховики, польський гриб.

Радіоізотопи, важкі метали та інші ксенобіотики інтенсивніше проникають у гриби, які мають потужну грибницю. У шапках грибів концентрація радіонуклідів в 1,5-2 рази вища, ніж у ніжках, особливо це добре помітно у грибів із розвиненою ніжкою (білий гриб, підберезовик, підосичник, польський гриб).

Велику небезпеку для людини становлять гриби, що схильні накопичувати кадмій у дуже високих концентраціях. Наприклад, лучні печериці *Agaricus campestris* у техногенно забруднених районах можуть містити до 6 мкг/кг Cd, в окремих випадках до 170 мкг/кг. Цей вид гриба акумулює не лише кадмій, а й свинець і ртуть.

9.3 Токсичні речовини водоростей

Із давніх давен мешканці морських берегів у деяких районах ставали свідками дивного явища, що одержало назву «*червоних припливів*»: у визначені періоди морська вода набувала червоного кольору, і всі водні організми ставали токсичними для людини і тварин, трофічно пов'язаних з морем, викликаючи в них важкі отруєння. Подібне спостерігалось і у деяких прісноводних водоймах. Як пізніше виявилось, винуватцями такого явища були окремі групи водоростей, розвиток і розмноження яких має певні циклічні коливання. У разі стрімкого збільшення їхньої чисельності відбувається інтенсивне виділення токсичних продуктів у навколишнє середовище. Їхня концентрація збільшується в тканинах тварин консументів, передаючись вздовж харчових ланцюгів. Значна кількість морських тварин виробила здатність знешкоджувати *альготоксини*, що надало їм у деякій мірі стійкості щодо токсичної дії водоростей. Інші організми такої здатності не мали, тому під час червоних припливів спостерігалась масова загибель риб. Але, взагалі, на суходільних тварин токсини водоростей мали більш значний ефект, ніж на водні організми.

Останнім часом червоні припливи та цвітіння води реєструються набагато частіше, особливо у прісних водоймах. Причиною цього є забруднення

навколишнього середовища. Для багатьох видів водоростей забруднена вода є більш сприятливим середовищем існування, до того ж у ній ослаблюється натиск багатьох конкурентів за ресурси, розвиток яких в умовах забрудненої води пригнічується, тому дані водорості інтенсивно розмножуються у забруднених водоймах, виділяючи в навколишнє середовище токсичні речовини, що загострює і без того несприятливу екологічну обстановку.

Найважливіше значення для водних екосистем мають токсини синьо-зелених водоростей (відділ *Cyanophyta*): *анатоксини*, *афантоксини*, *мікроцистини*.

Доведено, що вироблення токсинів є характерним для таких водоростей, як синьо-зелені, зелені, золотисті та дінофітові.

Виділено і досліджено окремі альготоксини, наприклад, сакситоксин – одна з найбільш отруйних сполук для теплокровних тварин. Він накопичується в двостулкових моллюсках *Saxidomus giganteus* і виділяється із його тканини.

Крім токсичних речовин, водорості виділяють у навколишнє середовище й інші сполуки, які за своєю природою є нешкідливими, але впливають на фізико-хімічні властивості водойми, що також істотно позначається на його екологічному стані. Відомо, що водорості виділяють у навколишнє середовище ліпіди, вуглеводи, біологічно активні речовини, антибіотики тощо. Деякі з цих речовин здатні зв'язувати, наприклад, іони металів, які є мікроелементами і зниження концентрації яких у водяному середовищі гальмує розвиток фотосинтезуючих організмів.

Отруєння альготоксинами може протікати в декількох клінічних формах, в тому числі шлунково-кишкової, шкірно-алергічної, м'язової та змішаної.

У випадках потрапляння токсинів синьо-зелених водоростей у водопровідну мережу можливі спалахи епідемічного токсичного гастроентериту, що протікає як дізентерійно- або холероподібне захворювання. Основними симптомами є нудота, болі в шлунку, спазми кишечника, блювота, пронос, головний біль, болі в м'язах і суглобах.

Для шкірно-алергічної форми отруєння притаманний дерматит, свербіж, набухання і почервоніння слизових очей (кон'юнктивіти), реакції з боку дихальних шляхів за типом бронхіальної астми.

В особливу форму виділяють *юксовську хворобу* (гафська хвороба, сартланська хвороба, гострий аліментарний міозит), яка зазвичай розвивається після вживання в їжу інфікованої синьо-зеленими водоростями риби (щуки, судака, миня, окуня тощо). Фактором, що провокує загальний початок захворювання, є фізичне напруження і охолодження. Інтوکсикація розвивається через 10-72 години після вживання в їжу риби, причому термічна обробка не знижує токсичність. Швидко виникають дуже різкі болі в м'язах ніг, рук, попереку, грудної клітини, які посилюються під час найменшого руху. Спостерігаються ціаноз шкіри, сухість у роті, іноді блювота. Небезпеку становить асфіксія внаслідок паралічу дихальних м'язів. Больовий напад триває від 3 до 4 діб, проте можливі рецидиви.

Для профілактики отруєнь альготоксинами рекомендується тривале кип'ятіння води, фільтрація її через активоване вугілля, на водопровідних станціях - озонування. Слід зазначити, що основний показник забруднення води альготоксинів - сильний рибний запах. Отже, вживати рибу з таких водойми вкрай небезпечно. В системі профілактичних заходів провідне місце займає профілактичний гідробіологічний контроль якості води.

9.4 Токсичні речовини тварин

Тварини також як і рослини та гриби виробляють велику кількість хімічних сполук, що виконують екологічну функцію, тобто беруть участь не тільки в підтримці власної життєдіяльності, але й у взаємодії з іншими організмами, а отже, й у підтримці матеріально-енергетичного балансу в біоценозі. Серед речовин, які виробляються з метою впливу на інші організми, важливе місце займають і *зоотоксини*.

Усіх тварин, які накопичують в собі токсичні речовини, можна поділити на дві групи: *первинно-отруйні* і *вторинно-отруйні*. До першої групи відносяться ті тварини, які виробляють токсини у власному організмі, а до другої – тварини, які самі не виробляють токсини, а одержують їх із їжею у готовому вигляді і накопичують у власних тканинах (наприклад, гусінь деяких метеликів).

У свою чергу, первинно-отруйні тварини поділяються на активно- і пасивно-отруйних. *Активно-отруйні* тварини виробляють токсини в спеціальних отруйних залозах, часто поєднаних із спеціальним апаратом, що має вражаючий пристрій. Основна мета вироблення токсину – напад на об'єкт, що слугує джерелом їжі або є конкурентом за ресурси. Захисна функція може бути основною в деяких винятках, наприклад, у бджіл. Ураження об'єкта токсичної атаки досягається в разі безпосереднього контакту (дотик, укус), рідко коли і на відстані, наприклад, у кобри, що плюється.

Пасивно-отруйні тварини не мають спеціальних отруйних залоз, токсичні метаболіти виробляються в них у різних органах і тканинах і там же запасуються. Мета накопичення токсинів – винятково захисна. Ураження інших організмів можливе тільки за вживання даної тварини в їжу. Прикладом можуть бути деякі жаби та такі риби, як голкобрюх і скорпена.

Токсичні речовини тварин можуть бути білкової і небілкової природи. Перші (оліго- і поліпептиди, ферменти) зустрічаються у більшості «озброєних» активно-отруйних тварин (змій, павуків, скорпіонів і ін.). Вони діють в основному у випадку парентерального введення і в поєднанні з іншими компонентами отрути. Тварини, що мають «неозброєний» отруйний апарат (амфібії, мурахи, жуки тощо), пасивно-отруйні (деякі риби, поліпи) та найпростіші часто виробляють сильні отрути небілкової природи (в окремих випадках можлива їх акумуляція отрути з інших джерел).

Характеристика та структура зоотоксинів. Речовини, що виконують функцію зоотоксинів, відносяться до різних класів хімічних сполук.

У активно-отруйних тварин токсична основа представлена, у більшості випадків, не однією речовиною, а цілим набором найрізноманітніших сполук. У таких тварин як плазуни та комахи, отрута складається з діючої речовини (1-2 білки або поліпептиди), до якої додається низка розщеплюючих ферментів, а також низькомолекулярних речовин, що є аналогами гормонів і медіаторів запалення. У нижчих тварин, наприклад кишковопорожнинних, до складу отрути входить одна речовина, як правило, білок або пептид. Фізіологічна дія отрути обумовлюється тим, що вона повинна вразити тварину-мішень за максимально коротким терміном. Оптимальним варіантом для вирішення даного завдання є речовини нервово-паралітичної дії, а також серцеві і кров'яні отрути, наприклад:

- *палітоксин* – отрута кишковопорожнинних, одна з найбільш токсичних для хребетних, блокує роботу серця і нервової системи;
- *токсин медузи ціанеї* – являє суміш декількох білків, що вражають серце і мають необоротну спазмолітичну дію на гладку мускулатуру;
- *цефалотоксин* – діюча основа отрути деяких восьминогів і каракатиць, протягом декількох хвилин знерухоплює жертву;
- *астеросапоніни* – отрути морських зірок, що викликають гемоліз еритроцитів і блокування нервово-м'язової передачі у риб.

Основні активні компоненти отрут кишковопорожнинних (медузи, коралові поліпи) - речовини білкової природи (нейро-, кардіо-, гемо- та цитотоксини, ферменти, гістамінолібератори). Маючи складний склад, ці нативні отрути мають дуже широкий спектр токсичної дії.

Отрути медуз крім токсичних білків містять також біогенні аміни, ферменти, простагландини (морська кропива *Chrysaora quinquecirrha*).

Отрути скорпіонів і павуків за діючу основу мають нейротоксичні пептиди, специфічні для кожного виду. Вони викликають стійку деполаризацію мембран нейронів і м'язових клітин.

Багато жуків, наприклад колорадський жук *Leptinotarsa decemlineata*, мають гемолімфу, токсичну для комах і ссавців. Так, токсична доза гемолімфи колорадського жука для мишей складає біля 5 мкл. У тварин спостерігаються контрактура м'язів в місці ін'єкції, зниження рухомої активності та пригнічення зовнішнього дихання; перед смертю розвиваються судоми, обертальний рух.

Отрути змій являють собою найскладніші комплекси біологічно-активних речовин білково-пептидної природи. Із 150 білкових токсинів змій, для яких було встановлено первинну структуру (це близько 50 видів змій), більш ніж 60 є нейротоксинами, приблизно 50 – кардіотоксинами, інші – геморагічними токсинами, протеолітичними ферментами, фосфоліпазами, мембранолітичними токсинами. Отрути змій зазвичай прозорі або каламутні рідини без запаху і смаку, розчиняються у воді та легко кристалізуються при висушуванні; в сухому вигляді зберігають активність до 20 років.

За характером дії на теплокровних поділяються на дві основні групи: нейротоксичні (діють на нервову систему; отрути аспідів та морських змій) і

гемотоксичні (діють на кров; більшість отрут гадюк і гримучих змій). Токсичність змінюється в широких межах у різних видів, а також всередині виду в залежності від місця проживання, статі, віку і пори року.

Бджолина отрута містить понад 50 різних речовин і зольних елементів, з них білкових 9. Основним компонентом його є поліпептид *мелітин* (близько 50% сухої речовини) - дуже отруйний білок з високою молекулярною вагою, що складається з 26 амінокислотних залишків. Свіжа бджолина отрута містить від 50 до 70% вологи і являє собою прозору рідину з жовтуватим відтінком і специфічним різким запахом. Хімічний склад бджолиної отрути дуже складний і остаточно не вивчений. Більшість дослідників представляють бджолину отруту як складний комплекс жироподібних, мінеральних речовин, гістамінів, амінокислот і білків. Бджолина отрута – сильна знезаражуюча речовина: навіть у розведенні 1:50000 вона зберігає стерильність, зовсім не містить мікроорганізмів.

Хоча кількість отрути, що виділяється під час укусу, невелика (у осі *H. jolandis* ~ 0,013 мм³), навіть поодинокі укуси (особливо шершнів і ос тропічної зони) можуть привести до смертельного результату, якщо виникає та швидко розвивається алергічна реакція. Картина ураження залежить від виду комахи, числа укусу і інших чинників. Найнебезпечнішими для людини вважаються комахи, що ведуть товариств. спосіб життя. Основні симптоми отруєння: біль, набряк, гіперемія (в разі шершнів можливі некротичні процеси); можливі алергічні реакції (кропив'янка, набряк гортані). Алергічні реакції на укуси бджіл спостерігаються у 0,5-2% людей. Зазвичай отрути бджіл та ос діють також на вегетативну і центральну нервові системи; як наслідок спостерігаються тахікардія, судоми і паралічі, болі в області серця, загальна слабкість, непритомність. Можлива смерть від паралічу дихання.

Отрути активно- і пасивно-отруйних риб і їх активні білкові компоненти мають відносно невисоку токсичність для теплокровних. Наприклад, ЛД₅₀ (мг/кг) під час дослідження на мишах нативних отрут: крилатка *Pterois volitans* складає 1,1; скорпена *Scorpaena guttata*, морські дракончики *Trachinidae*, скат-хвостокол *Urolophus halleri* - 30. Проте отрути активно-отруйних риб мають токсикологічне значення, оскільки ураження ними людей, що купаються та пірнають, досить часті (біля узбережжя США за рік до 750 випадків уражень скатом-хвостоколом). Крім токсичних білків до складу отрут зазвичай входять біогенні аміни та ферменти (холінестераза - у дракончика, 5'-нуклеотидаза і фосфодіестерази - у ската *U. halleri*).

Симптоми ураження у випадку уколів активно-отруйних риб: сильний місцевий біль; в деяких випадках - набряк і некроз; часто спостерігаються утруднення дихання, судоми або паралічі, кома. Під час ураження отрутою скатів, скорпенових можливий смертельний результат.

Тварини пасивно-отруйні і вторинно-отруйні накопичують токсичні речовини небілкової природи, оскільки білки і пептиди будуть руйнуватися в шлунково-кишковому тракті консумента і не спричинять йому шкоди. Дія таких отрут є більш розширеною: це можуть бути нейротоксини, кардіотокси-

ни, кров'яні, печіночні, ниркові отрути, психотропні речовини тощо. Наприклад, тетродотоксин, який накопичують риби сімейства голкочеревних, пригнічує перенесення іонів натрію через мембрани нервових і м'язових клітин. Ця речовина накопичується також у деяких молюсках, крабах, морських зірках. Є думка, що тетродотоксин риб і крабів має бактеріальне або рослинне походження.

Деякі тварини виділяють токсичні речовини за допомогою шкірних залоз. У такому випадку отруєння може наступити як внаслідок поїдання тварини, так і при контакті з покровами його тіла через шкіру. Наприклад, буфотоксин, що є однією з діючих речовин отрути жаб, являє собою стероїдне кільце з діпептидним ланцюжком і діє подібно до серцевих глікозидів наперстянки, та бомбезин (компонент отрути жерлянок) – поліпептид, що складається з 14 амінокислотних залишків і має стимулюючу дію на секрецію гастрину.

Порівняльна токсичність деяких отрут природного походження наведена в табл. 9.1.

Таблиця 9.1 - Порівняльна токсичність деяких токсинів тварин

Токсин	Продуцент	LD ₅₀ , мг/кг (миші)
Діамфотоксин	Личинки жука <i>Diamphidia locusta</i>	0,000025 (в/м)
Палітоксин	Коралові поліпи <i>Polithoa toxica</i>	0,00015 (в/ч)
Батрахотоксин	Шкірний секрет безхвостих земноводних роду <i>Phyllobates</i>	0,002 (п/ш)
Тайпоксин (тайпотоксин)	Змія-тайпан <i>Oxyuranus scutellatus</i>	0,002 (в/м)
Тетродотоксин	Риби голкочеревні <i>Tetradontidae</i> , молюск <i>Baby Ionia japonica</i> , жаба <i>Ate lo-pus varius</i>	0,008 (в/ч)
Тит'ютоксин	Скорпіон <i>Androclonus australis</i>	0,009 (в/м)
Чірікітотоксин	Жаба <i>Atelopus chiriquiensis</i>	0,01 (в/м)
Конотоксин I	Молюск <i>Conus geographus</i>	0,012 (в/ч)
α-Латроксин	Каракурт (род <i>Latrodectus</i>)	0,045 (в/ч)

* В/м - внутрішньом'язово; в/в - внутрішньовенно; в/ч - внутрішньочеревно; п/ш - підшкірно.

Підсумовуючи дані про тваринні токсини можна зробити наступні висновки про те, що:

1) в якості токсинів використовуються речовини багатьох класів: від низькомолекулярних до високомолекулярних;

2) у багатьох випадках хімічною зброєю конкретного виду тварини є цілий комплекс речовин, іноді близьких за своєю природою, а іноді зовсім різних;

3) відомі факти, відповідно до яких одна й та сама речовина може використовуватися як хімічна зброя двома або декількома віддаленими видами;

4) деякі тварини накопичують токсичні речовини, що надходять з їжею.

Проте отрути природного походження використовують в якості лікарських засобів (препарати на основі отрут бджіл і змій традиційно застосовують як знеболюючі та протизапальні засоби; на основі отрут жаб здавна го-

тують стимулятори серцевої діяльності, засоби для лікування крововиливів і виразок), для діагностики та моделювання деяких захворювань (нервової і серцево-судинної систем, системи крові тощо), в науково-дослідній практиці під час вивчення механізмів проведення нервового імпульсу, будови мембран клітин, мембранної проникності тощо.

Питання та завдання для самоконтролю

1. Яке значення мають природні токсини для екосистем, популяцій, живих організмів?
2. Яке значення мають хімічні речовини для захисту рослин від консументів? Які шляхи хімічного захисту відомі серед рослин?
3. Яким чином рослини можуть змінювати свою токсичність залежно від кліматичних умов, чисельності фітофагів та інших факторів?
4. Які фактори навколишнього середовища можуть впливати на ступінь токсичності рослин? Наведіть приклади.
5. На які групи поділяються фітотоксини за хімічною структурою?
6. Що таке алкалоїди? В яких рослинах вони зустрічаються?
7. Чи можуть рослини впливати на процеси розвитку та розмноження рослиноїдних тварин? Яким чином?
8. Як рослини використовують особливості індивідуального розвитку комах для власного хімічного захисту?
9. Наведіть приклади вироблення власних отруйних речовин грибами або акумуляції ними токсинів із навколишнього середовища.
10. Які токсини водоростей Ви знаєте?
11. Охарактеризуйте профілактику отруєння альготоксинами.
12. Наведіть характеристику та структуру зоотоксинів.

ЛЕКЦІЯ 10. ТОКСИЧНІ РЕЧОВИНИ ТЕХНОГЕННОГО ПОХОДЖЕННЯ

План

- 10.1. Сильнодіючі отруйні сполуки.
- 10.2. Основні забруднювачі атмосферного повітря та їх токсична дія.
- 10.3. Токсична дія пестицидів, отрутохімікатів та добрив.
- 10.4. Токсична дія важких металів.
- 10.5. Токсична дія ціанідів.
- 10.6. Отруйні органічні речовини
- 10.7. Поліхлоровані біфеніли (ПХБ) та їх токсична дія.
- 10.8. Діоксини як одні з найнебезпечніших техногенних сполук.
- 10.9. Ліки, харчові добавки, косметика.

Серед безлічі хімічних сполук, що використовуються у промисловості, побуті й сільському господарстві, більшість тією чи іншою мірою становлять небезпеку для людини та живої природи. Відносна екологічна небезпека речовини обумовлюється багатьма факторами: її біологічною токсичністю, реакційною здатністю, летючістю тощо. Існують різні варіанти класифікації речовин за ступенем їхньої небезпечності і токсичності.

Сполуки, що сконцентровані у великій кількості на промислових об'єктах і становлять значну небезпеку у випадку виробничих аварій, розділяються на наступні групи:

- 1) отруйні і сильнодіючі речовини з високою летючістю (за температури навколишнього середовища – газів);
- 2) помірно токсичні і малотоксичні газоподібні речовини;
- 3) токсичні речовини середньої летючості та низькокиплячі рідини;
- 4) малотоксичні речовини низької і середньої летючості;
- 5) високотоксичні речовини з низькою летючістю (висококиплячі рідини і тверді речовини).

Природно, що особливу небезпеку являють речовини високотоксичні й одночасно летючі.

Промислові відходи, які не утилізуються, за властивостями і за токсичністю домішок, що містяться в них, поділяються на наступні групи:

- 1) практично інертні;
- 2) органічні речовини, що легко розкладаються і біологічно окислюються;
- 3) слабботоксичні, малорозчинні у воді, в тому числі під час взаємодії з органічними кислотами;
- 4) нафтоподібні, що не підлягають регенерації;
- 5) токсичні зі слабким забрудненням повітря.

В Україні функціонує понад 1,5 тис. об'єктів промисловості, на яких зберігається більше 300 тис. т небезпечних хімічних речовин. Майже 6 тис. сховищ, розкиданих по країні, вміщують 22 тис. т непридатних та забороне-

них до використання пестицидів і їхніх похідних. Під час зберігання у незадовільних умовах відбуваються хімічні реакції, в ході яких утворюються суміші нових сполук з невивченими властивостями і характеристиками.

10.1 Сильнодіючі отруйні сполуки

Найбільш небезпечні промислові сполуки прийнято називати «*сильнодіючими отруйними речовинами*». До цієї групи відносяться високотоксичні хімічні сполуки, що мають високу летючість і здатні створювати в природних умовах концентрації пари або газу, які в багато разів переважають токсичні і смертельні. Сильнодіючі отруйні речовини можуть бути як кінцевими, так і проміжними і побічними продуктами виробничих процесів.

До таких сполук відносяться: NH_3 , Cl_2 , HCN , SO_2 , NO_2 , F_2 , Br_2 , CO , H_2S , HNO_3 , HCl , H_2SO_4 , CH_3OH , CS_2 , H_2O_2 , HF , фосфорорганічні сполуки, бензол, толуол, хлорбензол, бромбензол, хлороформ, формальдегід, акролеїн, гідразин, дихлоретан, анілін, вінілхлорид, ацетонітрил, метилізотіоціанат, диметиланілін тощо.

Основний механізм надходження СДОР у навколишнє середовище – це хімічні аварії і витіки на виробництві внаслідок недостатнього дотримання мір безпеки.

Хімічні аварії – це незапланований і некерований викид токсичних, хімічних речовин внаслідок вибуху, пожежі або пошкодження технологічного обладнання, транспортної ємності або транспортного виробництва, що має пошкоджуючий вплив на навколишнє природне середовище та вражає людину й інші живі організми.

До найбільш небезпечних хімічних підприємств відносять сховища вибухонебезпечних токсичних матеріалів, а також підприємства, де виробляють високотоксичні продукти.

Унаслідок викиду в навколишнє середовище токсичних речовин формується осередок хімічного зараження біосфери, який за наявності в ньому людей, тварин стає осередком хімічного враження. Небезпека осередку враження може бути різною залежно від стійкості СДОР, що надійшла до середовища мешкання, і швидкості її дії на організм.

Джерело хімічного враження – територія, на якій внаслідок аварії, катастрофи на певній ділянці місцевості утворилися стійкі умови для враження (рис. 10.1).

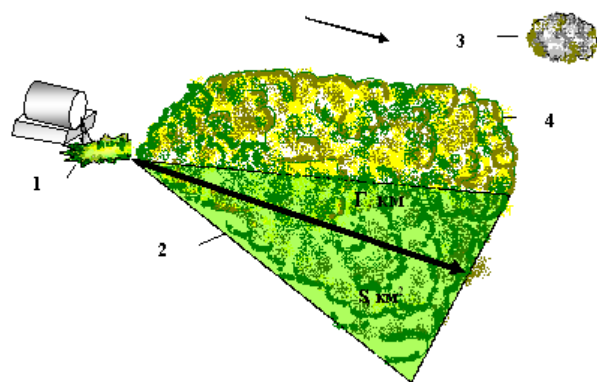


Рисунок 10.1 - Утворення зони хімічного зараження:

1 – первинна зона; 2 – вторинна зона;
3 – первинна хмара; 4 – вторинна хмара

Така зона може виникати також і в результаті тривалого неконтрольованого викиду незначних кількостей токсикантів, які накопичуються або акумулюються біологічними об'єктами та складовими неживої природи.

Найбільшою хімічною катастрофою ХХ століття вважають аварію, що відбулася в індійському місті Бхопал 3 грудня 1984 р. на підприємстві з виробництва пестицидів, що належало американській компанії. У результаті витіку з резервуара речовини ізотіоціанату масою 43 т утворилася отруйна хмара, що накрила територію площею приблизно 40 км², де мешкало більше 200 тис. осіб. Результатом катастрофи стала загибель 3150 осіб, а 20000 із них повністю втратили працездатність.

Головними причинами виникнення надзвичайних екологічних ситуацій, пов'язаних із небезпечними хімічними речовинами є:

- високий рівень концентрації небезпечних підприємств;
- високий рівень сировинного й енергоємного виробництва, застарілі технології та низький рівень застосування прогресивних ресурсозберігаючих та екологічно безпечних технологій;
- зношення основних фондів підприємств;
- низька ефективність очисних споруд;
- ігнорування екологічних факторів, вимог державних та галузевих стандартів, інших норм;
- низький рівень культури виробництва та порушення технологічних режимів;
- недостатній рівень екологічної свідомості суспільства;
- недостатність бюджетних асигнувань, що надаються відповідним галузям і виробництвам;
- відставання інноваційного процесу.

До найбільш небезпечних речовин щодо яких існує ймовірність виникнення екологічної катастрофи відносяться ті, що водночас є високо токсичними й широко використовуються людиною в різних сферах: аміак, хлор, фосген, сірчана, азотна і соляна кислоти, бензол, чадний газ, синильна кислота, сірководень, сірковуглець, діоксин тощо. За своєю фізіологічною дією це, насамперед, отрути, які вражають легені і нервову систему.

До основних чинників хімічної небезпеки в Україні відносяться такі об'єкти економіки:

- заводи і комбінати хімічних галузей промисловості, в тому числі й окремі установки та агрегати, які виробляють, використовують, переробляють або знищують сильнодіючі отруйні речовини;
- промислові підприємства, які утримують на своїй території хімічні речовини, що не використовуються у виробництві і потребують утилізації;
- заводи (комплекси) з переробки нафтопродуктів;
- підприємства, які мають на оснащенні холодильні установки, очисні споруди і водонапірні станції, які використовують хлор або аміак (передусім ізотермічні сховища аміаку);
- залізничні станції і порти, в яких концентрується продукція хімічних

виробництв, термінали і склади на кінцевих пунктах переміщення сильнодіючих отруйних речовин (СДОР);

- транспортні засоби, контейнери і наливні поїзди, автоцистерни, річкові та морські танкери, що перевозять хімічні продукти;
- магістральні аміако- та етиленопроводи;
- склади та бази, на яких знаходяться запаси речовин для дезінфекції, дератизації сховищ зерна і продуктів його переробки;
- склади й бази із запасами отрутохімікатів для сільського господарства.

Узагалі, до особливо токсичних техногенних речовин відноситься велика кількість найрізноманітніших сполук, зокрема, поверхнево-активні речовини, нафтопродукти, поліциклічні ароматичні вуглеводні, хлорбензоли, біфеніли, діоксини, ціаніди, хлорорганічні і фосфорорганічні пестициди, важкі метали, радіонукліди.

10.2 Основні забруднювачі атмосферного повітря та їх токсична дія

Наразі надзвичайно важливою є потреба в вирішенні проблеми забруднення атмосферного повітря сполуками антропогенного походження. Більше ніж 90% забруднюючих речовин надходять із наступних джерел:

- ТЕС та підприємства паливно-енергетичного комплексу;
- промислові підприємства, у першу чергу, металургійні, машинобудівні, хімічні, переробні;
- транспорт, у першу чергу, автомобільний.

До основних забруднювачів атмосферного повітря відносяться вуглекислий газ, чадний газ, оксиди сірки, оксиди азоту, органічні сполуки (передусім, вуглеводні), пил і взагалі суспендовані частки.

Токсична дія вуглекислого газу. CO_2 – природний компонент атмосфери, разом із аргоном складає близько 1% від маси повітря і в концентрації до 1% не чинить негативного впливу на людину. Але за подальшого підвищення його вмісту CO_2 починає пригнічувати процеси транспортування кисню. Це пов'язано з тим, що змінюється нормальне співвідношення вмісту O_2 і CO_2 в легенях та в тканинах організму, порушуються процеси комплексоутворення гемоглобіну в еритроцитах. Тому в приміщеннях із високою концентрацією CO_2 важко дихати. Вуглекислий газ у великих концентраціях також впливає на нервову систему і має наркоподібну дію. У малих концентраціях він має стимулюючу дію на дихальний центр, у більш високих – навпаки, характеризується пригнічувальним ефектом.

Проте інші гази, що забруднюють атмосферу є значно більш токсичними для живих організмів.

Токсична дія чадного газу. ГДК чадного газу складає 3 мг/м^3 . Якщо його вміст у повітрі складає 0,5%, то смерть настає через 2-3 вдихи.

Токсична дія CO обумовлена тим, що він є конкурентом кисню за поєднання з гемоглобіном, причому спорідненість гемоглобіну до даної отрути є в декілька разів вищою, ніж з O_2 , тому якщо чадний газ є наявним навіть у ма-

лих концентраціях, гемоглобін переважно поєднується з ним, а не з киснем. Утворюється стабільний комплекс – карбоксигемоглобін, який виключається із процесів газообміну. На початковій стадії отруєння дихання стає інтенсивнішим, розширюються судини, через що обличчя та слизові оболонки набувають яскраво-червоного кольору, що призводить до ще більш прискореного перетворення гемоглобіну на карбоксигемоглобін та зупинення процесів транспортування кисню. Швидко може наступити смерть. Але, якщо вчасно подати повітря з високою концентрацією кисню (киснева подушка), то цей кисень ще може витіснити СО з гемоглобіну.

Токсична дія інших сполук вуглецю. Пари нафти, бензину, незважаючи на їх інертні властивості, є сильними нервовими отрутами, мають наркологічну дію. Їхня дія базується на здатності розчиняти ліпіди клітин завдяки високому ступеню ліпофільності. Крім токсичності, ці сполуки характеризуються підвищеною пожежо- та вибухонебезпечністю. Метан, що входить до складу вугільних порід, поступово накопичується у тунелях шахт і сприяє виникненню аварійних ситуацій.

Серед органічних сполук відома низка речовин, що мають високі канцерогенні властивості. Усі вони є похідними антрацену або фенатрену, тобто мають у своїй будові декілька шестичленних. Найбільш відомим представником цих сполук є бензопірен, що виділяється з викидами автотранспорту, під час горіння, паління, процесів піролізу, полімеризації, тління.

Основні джерела техногенного забруднення поліароматичними вуглеводнями - спалювання твердих і рідких органічних речовин, в тому числі нафти і нафтопродуктів, деревини, антропогенних відходів. З природних джерел бензопірену варто відзначити лісові пожежі, виверження вулканів.

Бензопірен легко «включається» в кругообіг речовин в природі: з атмосферними опадами, що завжди містять тверді частинки, він заноситься навіть на території, віддалені від основного джерела утворення, потрапляє у водойми, звідки, у процесі випаровування, знову піднімається в повітря. Саме така здатність бензопірену мігрувати призводить до того, що його вміст може бути високим в місцях, де немає потужного джерела викидів цієї речовини.

Потрапляючи в навколишнє середовище і накопичуючись в ній, бензопірен проникає в рослини, які в подальшому служать кормом для худоби або використовуються в харчуванні людини. Концентрація бензопірену в рослинах вище, ніж його вміст у ґрунті, а в продуктах харчування (або кормах) вище, ніж у вихідній сировині для їх виготовлення. Цей ефект нарощування концентрації хімічних речовин, у тому числі бензопірену, отримав назву біоаккумуляції.

Таким чином, бензопірен становить небезпеку не тільки як фонове забруднення навколишнього середовища, а й як речовина, що проникає в організм харчовим ланцюгом.

Токсична дія сполук сірки. У складі антропогенних викидів до атмосфери надходять такі сполуки сірки:

- оксиди сірки SO_2 , SO_3 ;
- сірчана кислота та сульфати;

- сірководень H_2S ;
- сірковуглець CS_2 ;
- меркаптани – вуглеводні, що вміщують сірку.

Усі перелічені речовини є сильними отрутами. Їх дія має комплексний характер. Основними мішенями є такі органи і системи:

1) нервова система: характер впливу залежить від концентрації газу (за малих концентрацій – це пригнічення, а за великих – збудження як у H_2S) та від наявності інших забруднювачів, що разом дають ефект сумації. Особливу загрозу для життя має дія на дихальний та судинний центри, що характерно для H_2S , CS_2 та меркаптанів.

2) кров: сполуки сірки порушують процеси дихання та кровотворення, пригнічують діяльність дихальних ферментів, сприяють зміні конформації гемоглобіну.

У нормальному стані гемоглобін містить залізо у двохвалентній формі. Але під час дії окремих речовин відбувається процес $Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+}$, в результаті якого гемоглобін перетворюється на *метгемоглобін* – форму, не здатну до транспорту кисню. Утворення метгемоглобіну викликають SO_2 , H_2S та інші сполуки, що містять сірку. Крім цього H_2S викликає гемоліз еритроцитів та сприяє згортанню крові.

3) SO_2 , H_2SO_4 , H_2S мають виразну подразливу дію на слизові оболонки дихальних шляхів, очей та шкіру. SO_3 , контактуючи із слизовою рідиною, утворює сірчану кислоту.

4) SO_2 також впливає на білковий, вуглеводний і мінеральний обміни, а його комбінація із частками пилу значно сприяє захворюванням легенів, у т.ч. й онкологічним.

Токсична дія сполук азоту. Значну екологічну небезпеку являють такі сполуки азоту як оксиди NO , NO_2 та аміак NH_3 .

Монооксид азоту NO вражає кров. Він сприяє інтенсивному утворенню метгемоглобіну, а також діє на нервову систему.

Діоксид азоту NO_2 вражає легені. Навіть в раз хронічного отруєння NO_2 підвищеної концентрації на робочому місці за декілька років можуть розвинути астма і, навіть, емфізема легень (рис. 10.2).



Рисунок 10.2 – Емфізема легень

Аміак має виражену подразливу дію на слизові оболонки й очі, збуджувальну дію на нервову систему, але, в першу чергу, вражає дихальну систему. В разі тяжкого отруєння можлива навіть блискавична асфіксія.

До газів переважно задушливої дії відносяться такі сполуки як Cl_2 , NO_2 , HCl , NH_3 та фосген. Усі ці речовини під час надходження до організму у великій концентрації викликають набряк легень. Біохімічні механізми цього процесу є специфічними в кожному конкретному випадку.

Наприклад, в основі дії NO_2 на легені є активація одного з ферментів, які запускають каскадний механізм агрегації тромбоцитів, тобто згортання крові. Внаслідок цього в капілярах легень утворюються тромби (мікротромбоз легень), відповідно порушується кровообіг цього органу, а також ушкоджуються мембрани клітин легеневої тканини, підвищується їхня проникливість, накопичуються токсичні метаболіти. Паралельно з цим активуються медіатори запалення, що запускають процес збільшення проникливості капілярів. У разі досягнення певних концентрацій ці процеси набувають необоротного характеру, змінюється морфологія клітин легеневої тканини.

10.3 Токсична дія пестицидів, отрутохімікатів та добрив

Пестицидами (від лат. «*pestis*» – зараза і «*cide*» – убивати) називаються хімічні речовини, що застосовуються для боротьби зі шкідливими організмами, які викликають псування сільськогосподарської продукції, матеріалів і виробів, а також паразитами і переносниками захворювань людини та тварин. Наряду з поняттям «пестициди» використовується також термін отрутохімікати.

Залежно від об'єктів і напрямку використання пестициди поділяються на наступні групи:

- гербіциди (діють на бур'янисті рослини);
- інсектициди (діють на комах);
- фунгіциди (діють на мікроміцети);
- акарициди (діють на кліщів);
- дефоліанти (препарати, що прискорюють дозрівання плодів, опадання листя з рослин з метою полегшення механізованої обробки врожаю).

За хімічною структурою пестициди класифікують наступним чином:

- 1) фосфорорганічні пестициди (хлорофос, дихлофос, карбофос, тіофос, фоксим, ацефат тощо);
- 2) хлорорганічні пестициди (ДДТ, тіодан, хлордан, метоксихлор, алдрин, ендрин, мірекс тощо);
- 3) похідні карбамінової кислоти (піримікарб, клоетокарб, амінокарб, карбофуран, кротенон, карбарил тощо);
- 4) синтетичні піретроїди (фуретрин, нефотрин, неопінамин, перметрин, алетрин, фенвалерат тощо);
- 5) похідні сечовини дифлубензурон, хлорфлуразон, циклулон, фенурон, монурон тощо)

Інтенсивне використання пестицидів почалося ще у 30-х роках минулого століття. До перших речовин цієї групи відносилися здебільшого фтористи та миш'яковисті сполуки проти шкідливих комах. З другої половини 40-х років з'явилися хлорорганічні пестициди, найбільш популярним з яких був ДДТ. Апогей їх використання припав на 60-ті роки. Наступним поколінням пестицидів були фосфорорганічні, а також синтетичні піретроїди.

Жоден зі створених людиною дотепер пестицидів і отрутохімікатів не є безпечним для нашого здоров'я, для інших живих організмів, для окремих екосистем і біосфери в цілому.

Частка пестицидів, що забруднюють навколишнє середовище є відносно невеликою (3-5 % від усіх антропогенних хімічних сполук) порівняно з викидами промислових підприємств і транспорту. Але, пестициди є більш токсичними, рівномірно розподіляються земною поверхнею (у т.ч. й у сільській місцевості) і здебільшого забруднюють продукти харчування.

Практично всі види комах, грибів і бур'янистих рослин з часом виробляють стійкість до пестицидів. Це змушує людей постійно розробляти нові все більш токсичні препарати. Наприклад, за період застосування ДДТ до його заборони стійкість до цього препарату популяції колорадського жука зростає в 15-30 разів.

Слід враховувати й те, що кожен пестицид має токсичну дію не тільки на вид-мішень, але й на широке коло інших організмів. Причому, останні є, як правило, більш чутливими до даного препарату.

Від інсектицидів набагато більше, ніж шкідники сільськогосподарських культур страждають комахи-запильники, в т.ч. бджоли, комахи-хижаки і паразити. Як наслідок, смертність в обробленій популяції шкідників більш ніж врівноважується завдяки зростанню чисельності через загибель біологічних ворогів і корисних організмів, що займають те саме середовище мешкання.

Гербіциди значно більшою мірою ніж бур'янисті рослини вражають рослини культурні, викликаючи у них мутагенний і стерилізаційний ефект.

Серйозною проблемою є сільськогосподарське забруднення водойм, до яких надходить від 30 до 70 % усіх використаних пестицидів і мінеральних добрив. Вони в 30 % випадків є причиною загибелі риб у прісних водоймах. Пестициди порушують нормальне функціонування екосистем, у тому числі й процеси самоочищення і самовідновлення.

Особливістю екологічної кінетики пестицидів є їх постійне накопичення в харчових ланцюгах. У результаті вони в небезпечній кількості концентруються в тканинах консументів високих порядків і спричиняють токсичну, мутагенну і канцерогенну дію.

У якості прикладу можна навести випадок із потоншенням шкаралупи яєць багатьох видів хижих птахів у результаті необмеженого використання ДДТ у 60-ті роки ХХ ст. Оскільки тонка шкаралупа яєць не витримувала ваги сідаючих на відкладені яйця птахів, то це явище призвело до катастрофічного зниження чисельності даних видів. Ще однією особливістю пестицидів (зок-

рема ДДТ) є їх властивість накопичуватись трофічними ланцюгами (рис. 10.3).

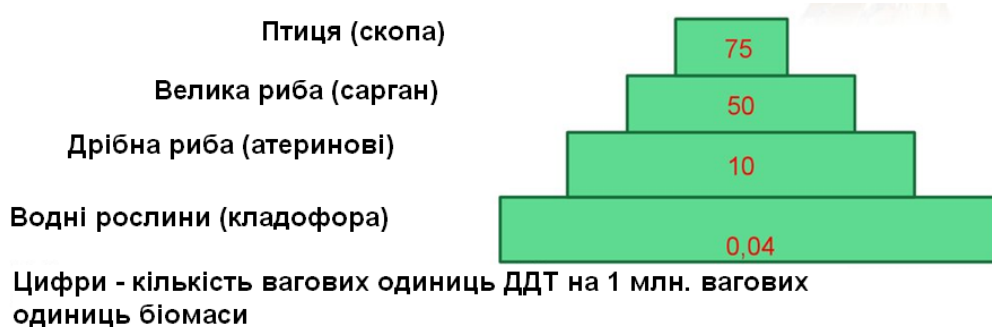


Рисунок 10.3 – Кількість ДДТ на різних трофічних рівнях

Для людини пестициди є одними з найнебезпечніших мутагенів. Практично всі пестициди викликають алергійні реакції і захворювання очей та інші, більш специфічні ефекти. Щорічно в світі реєструється 2 млн. випадків отруєння цими речовинами, 50 тис. із яких закінчуються летально. У деяких місцях з інтенсивним сільськогосподарським виробництвом (наприклад, штат Каліфорнія у США) через загрозу отруєння пестицидами сільське господарство почали відносити до однієї з найнебезпечніших галузей.

За даними ЮНЕСКО, пестициди в загальному обсязі забруднення біосфери землі займають 8-е місце після таких речовин, як нафтопродукти, ПАР (поверхнево-активні речовини), фосфати, мінеральні добрива, важкі метали, окиси азоту, сірки, вуглецю та інші сполуки.

Залишки пестицидів потрапляють у ґрунт, водойми, атмосферу. Це відбувається за рахунок того, що популяції шкідників мінливі: вони являють собою динамічний генофонд, який має здатність швидко еволюціонувати.

Обробка полів пестицидами призводить до загибелі найбільш чутливих особин, тоді як більш стійкі продовжують розмножуватися, даючи нове, більш витривале покоління. За роки використання пестицидів постійно збільшувалась кількість стійких до них видів. Вже зараз відомо понад 500 видів комах, нечутливих до інсектицидів. Швидко зростає стійкість бур'янів до гербіцидів, грибкових захворювань, що поширюються.

Друга проблема, пов'язана з використанням синтетичних органічних пестицидів, полягає в тому, що після хімічної обробки шкідників вони не тільки повертаються, але можуть з'явитися в значно більших кількостях. Це іноді називається їх відродженням. Ще більш ускладнює ситуацію несподіване інтенсивне розмноження популяцій комах, які раніше не викликали занепокоєння через свою малочисельність. Це називається вторинним спалахом чисельності.

Пестициди збільшують стійкість шкідників, призводять до вторинних спалахів чисельності, що вимагає використання нових препаратів, а це, в свою чергу, викликає подальше збільшення стійкості, нові вторинні спалахи

та ін. Процес являє собою замкнуте коло, яке постійно збільшує небезпеку для здоров'я людини та оточуючого середовища.

Так, за даними ЮНЕП, середнє навантаження пестицидів на 1 га площі орних земель в США в кінці ХХ в. становила 1,5 кг, в Європі – 1,9 кг в Україні 2,5 кг. Останнім часом норми витрати пестицидів зменшувалися. Це пов'язано, по-перше, з використанням діючих речовин нових хімічних класів, ефективних при менших нормах витрати, а по-друге, з використанням біологічних засобів захисту рослин.

З метою захисту компонентів агроєкосистем від негативного впливу пестицидів необхідно чітко дотримуватися рекомендацій щодо їх застосування, запроваджувати інтегровані системи захисту рослин, біологічні методи захисту сільськогосподарських культур, стимулювати розробку нових екологічно нешкідливих пестицидів нового покоління.

10.4 Токсична дія важких металів

До категорії «важкі метали» відноситься група хімічних елементів із властивостями металів та значними атомною вагою і щільністю. За одними даними атомна вага металу має становити більше 50 (починаючи з ванадію), за іншим критерієм елемент повинен мати щільність більшу ніж у заліза. Існує багато точок зору відносно того, починаючи з якого значення ваги або щільності елемент слід відносити до даної категорії. Взагалі поняття «важкі метали» розглядається частіше не з хімічної, а з медичної та природоохоронної точок зору, тому при включенні певного елемента до даної категорії враховуються не лише його фізичні й хімічні властивості, але й біологічна активність, токсичність, обсяги використання.

Важкі метали відносяться до пріоритетних забруднюючих речовин навколишнього середовища, спостереження за якими є обов'язковим у всіх його середовищах. За ступенем небезпеки важкі метали поділяються на три класи (табл. 10.1) і на даний час займають друге місце, поступаючись пестицидам і значно випереджаючи такі широко відомі забруднювачі, як двоокис вуглецю та сірки.

Таблиця 10.1 - Класи забруднюючих речовин за ступенем їх небезпеки

№	Класи	Хімічні елементи
I	Високо небезпечні	Hg, Cd, Pb, Zn, As, Se, F
II	Помірно небезпечні	Cu, Co, Ni, Mo, Cr, B, Sb
III	Мало небезпечні	V, W, Mn, Sr, Ba

Найбільш токсичними є такі важкі метали, як ртуть, свинець, кадмій, миш'як, сурма, берилій тощо. Слід враховувати й те, що на відміну від органічних отрут, сполуки важких металів не можуть шляхом хімічних реакцій згодом перетворитися на нетоксичні сполуки. Єдиний спосіб вилучення їх з біологічного кругообігу – заховання в глибоких шарах гірських порід.

Перелік важких металів та джерел їх викидів у навколишнє середовище:

1) *ртуть (Hg)*, джерелом викиду якої є виробництво вимірювальних приладів, медикаментів, отрутохімікатів і пестицидів; кольорова металургія; виробництво хлору; коксохімічне виробництво. Наприклад, під час виробництва 1 тонни чорної міді до атмосфери викидається 2 тонни пилу, вміст ртуті в якій може сягати 4%;

2) *свинець (Pb)*, основним джерелом викиду якого є автомобільний транспорт, а також виробництво фарб, емалей, поліграфія тощо. У побуті джерелом отруєння може стати посуд, покритий свинцевою глазур'ю;

3) *кадмій (Cd)*, джерелом викиду якого є металургія, електролітичне виробництво, виробництво деяких фарб та акумуляторів;

4) *миш'як (As)*, головним джерелом викиду якого є фармацевтична промисловість, виробництво скла, шкіряне виробництво;

5) *сурма (Sb)*, джерелом викиду якої є лакофарбова промисловість, виготовлення вогнетривких матеріалів, вулканізація каучуку.

Здебільшого сполуки важких металів надходять до навколишнього середовища з виробничого циклу зі стічними водами і тому відразу ж потрапляють у водойми, а більшість водних організмів є особливо чутливими них. Важкі метали токсично діють на всі ланки харчового ланцюга водойми – від фітопланктону до хижих риб. В умовах помірного клімату сполуки важких металів у холодну пору року відкладаються в придонних шарах, а потім, разом із сезонним підвищенням температури, поступово розчиняються в воді. Порушуються процеси самоочищення водойм та накопичення в них біомаси. Наприклад, ртуть зупиняє реакції фотосинтезу у водоростей, кадмій гальмує реакції нітрифікації.

Широкого розголосу набув випадок масового отруєння людей метилртуттю, виділеної заводом в місті Мінамата (Японія), так звана «*Хвороба Мінамата*». Була вперше виявлена в Японії, в префектурі Кумамото в місті Мінамата в 1956 році. Її основні симптоми містять у собі сенсорні порушення, атаксію, концентричне звуження полів зору і слухові розлади. Причиною виникнення хвороби був тривалий скид компанією «Chisso» в воду затоки Мінамата неорганічної ртуті, яку донні мікроорганізми в своєму метаболізмі перетворювали в метилртуть - один з найбільш токсичних нейротоксинів, багаторазово більш токсичний, ніж неорганічні сполуки ртуті. Ця сполука має схильність до накопичення в організмі, в результаті чого концентрація цієї речовини в тканинах організму зростає з підвищенням її положення в харчовому ланцюгу. Так, в рибі в затоці Мінамата вміст метилртуті становило від 8 до 36 мг/кг, в устрицях - до 85 мг/кг, в той час як у воді її містилося не більше 0,68 мг/л.

За даними статистики, до кінця 60-х років хворобою Мінамата в тій чи іншій мірі були вражені понад 100 тисяч жителів префектур Кумамото і Кагосіма. Наразі методів лікування цієї страшної хвороби, що з'явилася з вини людини, не знайдено. Всі лікувальні заходи полягають виключно в спробах знизити симптоми захворювання та в застосуванні до пацієнтів з синдромом Мінамата стандартної реабілітаційної терапії.

Меркуріалізм - це хронічне отруєння ртуттю та її сполуками; характеризується порушеннями діяльності нервової системи і травного апарату, дерматозами та ін. Іноді в цьому контексті використовують також термін мікромеркуріалізм, яким характеризують хронічне отруєння ртуттю в результаті впливу мізерних доз речовини протягом тривалого періоду (5-10 років і більше). Меркуріалізм відноситься до професійних захворювань. Характеризується підвищеною стомлюваністю, сонливістю, загальною слабкістю, головним болем, запамороченням, а також емоційною нестійкістю. Можуть спостерігатися розлади пам'яті, уваги і розумових здібностей. Поступово розвивається тремтіння кінчиків пальців рук під час хвилювання (так званий ртутний тремор), потім ніг, вік, губ, язика і всього тіла.

Інший шлях надходження важких металів у навколишнє середовище – це викиди в атмосферу з компонентами пилу. Ці викиди розповсюджуються від джерел забруднення в радіусі 10-40 км. Для свинцю, який міститься в складі автомобільних викидів, – це основний спосіб потрапляння в довкілля. З атмосфери він потрапляє в землю з опадами, і може асимілюватися в ґрунті, проникаючи на глибину до 10-15 см, а також в деяких рослинах (наприклад, у бобах, листі салату). Важкі метали, особливо ртуть, можуть бути присутні і в повітрі (у вигляді пари). Ртуть і свинець містяться у підвищеній концентрації в тютюновому димі.

Молекулярні механізми дії важких металів. Основою токсичної дії важких металів є здатність сполучатися із тіоловими або сульфгідрильними групами (-SH), що входять до складу амінокислотних залишків білкових молекул. Якщо метал пов'язується із -SH-групою, наприклад, активного центру якогось ферменту, то змінюється просторова структура ферменту та гальмується його активність. Як наслідок, порушуються такі життєво важливі механізми, як тканинне дихання, проникливість клітинних мембран, проведення нервового імпульсу, скорочення м'язів тощо. Здатність металів вибірково впливати на -SH-групи тих або інших ферментів може бути обумовлена стереохімічною спорідненістю або іншими причинами.

У багатьох випадках токсична дія металу обумовлюється здатністю заміщувати близькі за структурою мікроелементи, необхідні для організму.

Фізіологічна дія важких металів. В організм важкі метали надходять з їжею, водою, а також шляхом інгаляції. У процесі отруєння спостерігається комбіноване враження багатьох систем організму. Для всіх важких металів характерними є нефротоксична, гепатотоксична і нейротоксична дії.

У нирках і печінці спостерігаються гістологічні зміни, які призводять до швидкого розвитку ниркової і печінкової недостатності. У крові пошкоджується еритроцитарна система та процеси утворення гемоглобіну.

Ураження нервової системи характеризується як загальними, так і специфічними для дії кожного металу ознаками. Наприклад, ртуть гальмує процеси окислювального фосфорилування в нейронах, що призводить до розвитку таких важких симптомів, як ураження слуху й зору, парез і параліч, втрата смаку, атонія кишечника, психічні порушення.

Свинець уповільнює проведення імпульсу вздовж нервових волокон, отруєння ним характеризується головним болем, дратівливістю, безсонням, слабкістю м'язів, парезами, а в більш важких випадках – тремором, галюцинаціями, порушенням пам'яті та психіки.

У разі, якщо важкі метали надходять до організму із пилом через органи дихання, вони викликають подразнення дихальних шляхів, сильний кашель, а в важких випадках і набряк легень.

Ураження шлунково-кишкового тракту супроводжується відповідними симптомами (нудотою, блювотою, болями), особливо в результаті отруєння свинцем (свинцеві кольки).

Порушення роботи серцево-судинної системи, що проявляється в зниженні артеріального тиску, викликає отруєння миш'яком, спазмі судин і збільшенні їхньої проникливості – свинцем.

Потрапляючи до організму, важкі метали здатні акумулюватися в різних органах і тканинах: кістках (свинець, миш'як), печінці (кадмій, миш'як, сурма), шкірі та волоссі (миш'як, сурма), щитовидній залозі (кадмій), легенях (свинець і кадмій).

У малих концентраціях миш'як можна віднести до умовно необхідних елементів. Він взаємодіє з тіоловими групами білків, цистеїном, глутатіоном, ліпоєвою кислотою та впливає на окислювальні процеси в мітохондріях. Токсичність неорганічного миш'яку обумовлена конкуренцією з фосфатами і інгібуванням ферментів, що беруть участь в енергетичних процесах, а також зв'язуванням з сульфгідрильними групами білків. Джерелом інтоксикації миш'яком може бути професійний промисловий вплив або потрапляння в організм пестицидів. У випадку важких отруєнь на перший план виступають шлунково-кишкові симптоми, можливі судоми і кома, порушення дихання та серцевого ритму. Хронічний вплив викликає ураження шкіри та слизових, зміни з боку нервової системи (невралгічні болі в ногах, слабкість, розлади чутливості), порушення з боку травного тракту. Описані випадки раку, викликаного миш'яком. Дослідження крові на присутність миш'яку використовується тільки для встановлення факту гострого отруєння. Миш'як має високу спорідненість до кератину, тому його вміст у волоссі і нігтях вище, ніж в інших тканинах. Зразки волосся, зрізані біля коріння на потилиці, дозволяють судити про недавній вплив миш'яку. Вміст у волоссі миш'яку вище 1 мкг/г сухої маси вказує на наявність активної експозиції до миш'яку.

Підвищений вміст миш'яку було виявлено в збереженому до наших днів волоссі Наполеона. Було висловлено припущення про його насильницьку смерть від хронічного отруєння токсичною речовиною, яка малими дозами поступово додавалася йому в їжу. Це підтверджується й даними щодо характеру накопичення миш'яку в волоссі.

10.5 Токсична дія ціанідів

До класу ціанідів відносяться речовини, що містять у собі ціаногрупу – $C\equiv N$. Найпростішим представником даного класу є синильна кислота HCN . Отрутні властивості різних ціанідів давно використовувалися людиною. Так, однією з найвідоміших отрут є ціанистий калій.

Ціаніди легко вступають до реакції комплексоутворення із солями важких металів, наприклад, із сульфатами заліза і міді, що використовується при виготовленні хімічного поглинача в сучасних фільтруючих протигазах.

У США довгий час застосовувалася страта шляхом отруєння парами HCN .

Наразі синильна кислота й інші ціаніди використовуються в різних галузях промисловості: в процесі вилучення з руд благородних металів, виробництва органічного скла, каучуку, пестицидів, що збільшує імовірність контакту людей з цими речовинами. Також отруєння ціанідами можливе у випадку вживання в їжу великої кількості мигдалю і насіння кісточкових, а також консервації з цих плодів через вміст у них глікозиду амигдалину.

До організму ціаніди можуть потрапляти з повітрям, через отруєні воду й продукти, поранення шкіри. В основі їх токсичної дії лежить висока спорідненість з трьох валентним залізом, завдяки якій вони блокують ферменти, що його містять, в т.ч. й найважливіші ферменти тканинного дихання (цитохромоксидазу та ін.). В результаті клітини організму втрачають здатність засвоювати кисень і виробляти енергію для процесів життєдіяльності у формі аденозинтрифосфornoї кислоти (АТФ). Кров і тканини наповнюються киснем, що не надходить далі до клітин. Через це венозна кров містить стільки ж кисню, скільки й артеріальна, і має такий самий колір. Тому характерною ознакою отруєння ціанідами є червоний колір шкіри і слизових. Інша ознака – присмак металу в роті.

Фізичні властивості синильної кислоти обумовлюють шляхи проникнення отрути до організму. Головний шлях - інгаляційний, тобто у випадку застосування синильної кислоти можливі ураження, якщо не застосувати протигаз. Небезпечними для людини є пари синильної кислоти в концентрації $0,1-0,12 \text{ г/м}^3$, які за експозиції 15-20 хв. викликають важке ураження. Смертельними вважаються концентрації $0,2-0,3 \text{ г/м}^3$ за експозиції 5-10 хв.; $0,4-0,8 \text{ г/м}^3$ - за експозиції 2-5 хв. викликають швидку смерть.

У випадку отруєння через рот смертельними дозами для людини є: синильної кислоти 1 мг/кг; ціаніду калію - 2,5 мг/кг; ціаніду натрію - 1,8 мг/кг.

Смерть в результаті отруєння ціанідами настає через зупинення дихання в результаті паралічу дихального центру та необоротних порушень серцево-судинної діяльності.

10.6 Отруйні органічні речовини

Протягом ХХ століття людина почала синтезувати нові для біосфери штучні речовини, які з часом обов'язково потрапляють у довкілля. Це пере-

важно органічні речовини, серед яких існують абсолютно не характерні для природи поєднання вуглецю, водню, кисню, азоту та інших елементів.

Не дивно, що більшість синтетичних матеріалів є шкідливими і для здоров'я людини, і для довкілля. Причому для багатьох із них наслідки їхнього контакту з живими організмами та екосистемами ще до кінця не з'ясовані й проявляться лише в майбутньому. З кожним роком таких матеріалів стає все більше, тому вони оточують нас скрізь.

У житловому приміщенні кількість шкідливих хімічних речовин може бути в 2-10 разів більшою за їх кількість у відкритому повітрі. Лише токсичних органічних сполук у кількості, що перевищує граничну концентрацію, може налічуватись до 400 найменувань. Їх джерелом є обробні матеріали, що використовуються для гідроізоляції, теплоізоляції і герметизації підлог, виготовлення вікон та дверей, оздоблення стін, а також для виготовлення меблів з деревостружкових плит, килимових виробів із вмістом хімічних волокон і лінолеуму, різних лакофарбових покриттів, клеїв і шпаклівок. Майже всі полімерні матеріали, що створені на основі низькомолекулярних сполук, під час їх використання виділяють токсичні летючі компоненти, які певною мірою впливають на живі організми та здоров'я людини. Високу кількість полімерів у складі містять пластики, лінолеум, покрівельні матеріали, лаки, фарби і матеріали на основі фенолів і формальдегідів. Синтетичні лакофарбові матеріали містять мідь, свинець, а також цілу низку летючих органічних сполук: толуол, крезол, ксилол, ацетон, бензол, що мають наркотичну дію і викликають тяжкі отруєння. З часом пофарбовані стіни можуть стати джерелом потрапляння фенолу й формальдегіду в повітря, оскільки відбувається розтріскування захисного шару. ПВХ-покриття для підлоги (штучні лінолеуми) в умовах підвищеної температури виділяють фенол, формальдегід, бензол, акрилат, канцерогени та імунодепресанти. Хлорвінілові шпалери містять формальдегід, що входить до складу клею і може з часом виділятися. Неякісний матеріал може з часом почати виділяти фенол та формальдегід. За наявності в приміщенні парів фенолу і формальдегіду в підвищеній концентрації у людини вражаються органи дихання, нервова та імунна системи, репродуктивні органи. Підвищується ризик утворення ракових клітин.

Одним з найпоширеніших шкідливих матеріалів є пластик, токсичний протягом всього періоду експлуатації. Крім того, навіть після потрапляння на смітник він розкладається більше 100 років. Широке використання пластику являє, в першу чергу, небезпеку для легенів. Для виробництва синтетичних полімерів використовується стирол. Він міститься в облицювальному пластику, вологостійких шпалерах, пінопластах. Пари стиролу викликають подразнення слизових оболонок, очей, нудоту і головний біль.

До найсильніших отрут відноситься більшість технічних рідин. Цей термін об'єднує різноманітні органічні розчинники, лакофарбові матеріали, продукти нафтопереробки, антифризи, гальмові рідини тощо. Основними токсичними компонентами цих рідин є ацетон, бензол, тетрахлорметан, 1,2-дихлоретан. Для них характерною є полісистемна токсична дія.

Наприклад, 1,2-дихлоретан викликає некротичні зміни в нирках, печінці, міокарді; бензол діє на нервову систему, а також пригнічує кровотворення.

Суттєвим фактором, що збільшує отруєння технічними рідинами, є алкоголізм і токсикоманія, оскільки під час вживання цих речовин досягається психотропний і наркологічний ефект, обумовлений вмістом спирту.

Особливо екологічно небезпечними є сполуки, стійкі в навколишньому середовищі, зокрема, хлорорганічні сполуки.

10.7 Поліхлоровані біфеніли (ПХБ) та їх токсична дія

Поліхлоровані біфеніли (ПХБ) – група органічних сполук, що включає всі хлорзамісні похідні дифенілу. Крім того, їх використовують під час виробництва електроустаткування, зокрема, трансформаторів і підсилювачів (охолоджувальні рідини), а також як наповнювачі при виробництві барвників і пестицидів, мастильних матеріалів для турбін, гідравлічних систем, текстилю, паперу, флуоресцентних ламп, телевізійних приймачів й ін.

До класу ПХБ відноситься група з більш ніж 200 органічних сполук, яка включає всі хлорзаміщені похідні дифенілу (1-10 атомів хлору, з'єднаних з будь-яким атомом вуглецю дифенілу, молекула якого складається з двох бензойних кілець). Вперше синтезовані у 1929 р.

Широке використання ПХБ було обумовлено їхньою високою термостійкістю, хімічною стабільністю, діелектричними властивостями. В 70 роки ХХ століття в лабораторних і натурних дослідженнях була встановлена висока небезпека цих речовин, що обумовлена здатністю персистувати (зберігатися тривалий час) в живих істотах та навколишньому середовищі й токсичністю для лабораторних тварин. Тому деякі країни заборонили виробництво цих речовин.

Це стійкі органічні забруднювачі, моніторинг яких є обов'язковим в промислових країнах через високу небезпеку для навколишнього середовища та здоров'я людини.

Комерційні препарати ПХБ містять домішки нафталінів та хлорованих дибензофуранів.

До характерних хімічних властивостей ПХБ відносяться хімічна інертність, негорючість, гідрофобність, висока діелектрична стала. Саме через те їх широко використовують у промисловості в якості пластифікаторів та додають до деяких мастил і пестицидів.

До навколишнього середовища ПХБ надходять у результаті спалювання відходів і випаровування, внесення на поля з пестицидами, утилізації відходів, а також під час аварій та витоків на виробництві.

Відомо, що ПХБ є високотоксичними сполуками для людини та інших живих організмів, проте механізми їх токсичної дії і, навіть, особливості клінічної картини розвитку процесу отруєння поки не досить вивчені. Експерименти на лабораторних тваринах показали, що ПХБ викликають жирове переродження печінки, гістологічні зміни слизової оболонки шлунку і кістково-

го мозку, збільшують частоту розвитку пневмоній та абсцесів легень, негативно впливають на репродуктивну функцію.

Матеріалом для дослідження дії ПХБ на людину є окремі випадки отруєнь на виробництві та в інших ситуаціях. Найбільш характерною ознакою отруєння цими сполуками є специфічні патології шкіри у вигляді нейродерміту, екзем, висипань. Їх дія супроводжується потужною імунодепресією на зразок СНІДу. Встановлено, що вони вражають печінку, нирки, нервову систему та легені, а також мають мутагенну дію. Надходячи до організму ембріона та дитини, ПХБ викликають аномалії та відставання в розвитку, вражають імунітет, процеси кровотворення.

Перші випадки професійних отруєнь робітників спостерігалися уже в 30-х роках, коли розпочалося виробництво ПХБ у промислових масштабах. Відмічались симптоми враження печінки та вугреподібні висипання на шкірі. А наприкінці 60-х років у Японії стався спалах незвичайного захворювання, яке згодом було названо *хворобою Юшо*. Починалася вона з набряку вій, пігментації слизових оболонок та нігтів. Згодом розвивалися вугреподібні висипання та прояви стафілококової інфекції на шкірі (переважно в області шиї та грудей) та запалення дихальних шляхів, що продовжувалося декілька років. Відмічались летальні випадки, а також деякі аномалії у дітей, народжених від матерів, що хворіли на Юшо. Згодом з'ясувалася причина хвороби. Нею стала рисова олія, що надійшла в продаж на початку 1968 року, до якої під час рафінування потрапила велика кількість ПХБ з теплообмінника.

У 1979 р. подібний випадок трапився на Тайвані (хвороба Ю-Ченг). Забруднення кормів для птиці у Бельгії (1999 р.) призвело до збитків більш ніж на 3 млрд. доларів. Причиною було необережне поводження з 20-літровою канистрою з ПХБ, які випадково потрапили до корму для птиці – в олію.

У 1972 р. виробництво і застосування ПХБ було заборонено в Японії, з 1973 р. введено їх обмеження у США і Західній Європі, з 1975 р. у Франції було дозволено використовувати ПХБ лише в закритих системах, у 1977 р. у Великобританії зупинено реалізацію продуктів, що містили ПХБ. Проте, з огляду на їх стабільність і поширення, ці заходи не вплинули на зниження концентрації ПХБ у навколишньому середовищі.

Знешкодження і утилізація відходів з ПХБ повинні бути під суворим контролем, адже для спалювання таких відходів необхідно використовувати спеціальні закриті установки. Спалювання проводиться при температурі 1000-1200 °С з надлишком кисню. Технологія знешкодження цієї групи речовин потребує удосконалення, а саме впровадження фотолізу, радіолізу, хімічного дегалогенування, біохімічного перетворення та складування відходів з ПХБ у геологічно стійких підземних сховищах тощо.

10.8 Діоксини як одні з найнебезпечніших техногенних сполук

Діоксини – це велика група поліхлорованих сполук з близькою структурою та хімічними властивостями. Загальна кількість можливих ізомерів - 75.

Всього налічується більше 1000 сполук. Розмаїття хімічної структури діоксинів визначається числом атомів і типом галогену, можливістю ізомерії. Серед різноманітних поліхлорованих органічних сполук, які забруднюють навколишнє середовище, особливо небезпечною є така речовина як 2,3,7,8-тетрахлордибензо-п-діоксин (ТХДД) або просто діоксин – побічний продукт, що утворюється під час синтезу деяких пестицидів, і є представником групи речовин, що відносяться до найтоксичніших для тваринних організмів синтетичних сполук. Через високу хімічну інертність діоксини є дуже стійкими сполуками і тривалий час зберігаються в навколишньому середовищі та в біологічних тканинах.

До організму тварини діоксин надходить з їжею, водою або повітрям. Симптомами отруєння є втрата маси тіла, враження шкіри, атрофія тимуса, дегенеративні зміни в печінці, крововиливи у слизові оболонки травного тракту. Отруєння через повітря призводить до більш важкої інтоксикації з ураженням шкіри, очей, верхніх дихальних шляхів. У випадку харчового отруєння основні симптоми розвиваються повільніше, враження шкіри виражене слабо, смерть у важких випадках настає не раніше ніж через два тижні.

Відома клінічна картина гострого отруєння діоксинами: ураження шкіри (хлоракне - запалення сальних залоз; гіперкератоз, гіперпігментація («зазмага»), гіпертермія та набряк), подразнення слизових оболонок очей та верхніх дихальних шляхів, травного каналу, геморагічне запалення сечовивідних шляхів, судинна вегетодистонія, пригнічення сперматогенезу, головний біль, токсичний міокардит, сенсорні порушення, периферійна нейропатія, токсична енцефалопатія, гастрити, дуоденіти, токсичні гепатити тощо.

Симптоматика отруєння серед різних видів тварин має свої особливості. Наприклад, ураження шкіри є більш характерним для людини та приматів. У гризунів більш вираженими є захворювання печінки. Можливо, це пов'язано з переважним накопиченням діоксину в різних органах: у гризунів – у печінці та жировій тканині, у приматів – у шкірі та м'язах.

Біохімічні механізми дії діоксину поки ще знаходяться на стадії вивчення. Відомо, що він інактивує цілу низку ферментів печінки, які здійснюють трансформацію ксенобіотиків. Через це посилюється утворення вільних радикалів і процесів перекисного окислення ліпідів. Деякі дослідники вважають, що дія діоксину базується на його просторовій подібності до стероїдних гормонів, тому він може модулювати їх ефект на системи внутрішньоклітинної сигналізації. В цьому випадку діоксин викликає передчасне старіння та прискорює запрограмовану загибель клітин ендокринних залоз. Також виявлено вплив цих речовин на фактори росту клітин, ембріотоксичний і канцерогенний ефекти.

Основним джерелом потрапляння діоксинів у навколишнє середовище є металургійні заводи, целюлозно-паперові комбінати, автотранспорт, виробництва органічного синтезу, процеси спалювання промислових і побутових відходів, недотримання технологій виробництва і використання пестицидів та

інших продуктів хімічної промисловості, аварії на підприємствах, захоронення відходів тощо.

Одна з найвеличезніших хімічних катастроф ХХ століття мала місце 10 липня 1976 р. в італійському місті Севезо. Внаслідок аварії на хімічному підприємстві в атмосферу піднялася хмара, що містила трихлорфенол із домішками діоксину (кількість останнього складала приблизно 2 кг).

Причини і обставини аварії в м. Севезо широко обговорювалися в пресі та спеціальній літературі. Рада ЄС прийняла у зв'язку з цією аварією спеціальну директиву за номером 82/501 ЄС від 24 червня 1982 р., відому під назвою Директива Севезо, про контроль крупних аварій, пов'язаних з небезпечними речовинами. Пізніше вона була замінена на так звану Директиву Севезо II від 9 грудня 1996 р., проте в 2012 р. вийшла нова Директива Севезо III 2012/18 ЄС, яка встановлює мінімальну кількість порогових значень для подання звітності та безпеки дозволів.

Завод в Севезо належав компанії ICMESA. Це філія компанії Givaudan (Швейцарія), яка в свою чергу була філією фірми Hoffmann La-Roche. Чисельність працівників - 150 осіб. Завод випускав різні хімічні речовини, в основному ароматичні сполуки. Виробництво 2,4,5-трихлорфенола (ТХФ) становило близько 150 т на рік і продавалося компанії Givaudan, де використовувалося для виготовлення бактерицидної речовини - гексахлорофену. ТХФ отримували шляхом взаємодії 1,2,4,5-тетрахлорбензол з гідроксидом натрію в присутності етиленгліколю і ксилолу.

Причиною аварії є «збіг несприятливих факторів»: зупинка технологічного процесу після закінчення операції синтезу, використання сильно перегрітої пари в системі обігріву, відсутність примусового охолодження реактора і припинення процесу перемішування перш, ніж кінцева суміш охолола до такої температури, при якій не можуть розпочатися небажані реакції. У реакторі різко підвищився тиск і температура. спрацював запобіжний клапан, через який стався витік газу. Витік тривав всього 2-3 хвилини. Утворилася хмара, яка накрила частину міста.

Після «снігопаду» в районі Севезо почалася масова загибель тварин. Тварини в основному гинули від хімічних опіків кінцівок або дихальних шляхів, причиною опіків був трихлорфенолом натрію. Відзначається, що дрібні тварини гинули швидше великих: в першу чергу гинули кролики, в останню - коні. Близько 3000 дрібних і 12000 великих тварин загинули від токсичного впливу. Пізніше в цілях профілактики було знищено близько 78 тисяч дрібних тварин, в основному курей, і близько 700 великих тварин.

Наслідки для людей стали фіксуватися з 14 липня. Збиток від аварії, заподіяну людям шкоду, можна розділити на три види:

- а) опіки від контакту з дуже їдкими речовинами;
- б) захворювання хлоракне;
- в) інші види наслідків.

Сотні людей, які отримали серйозні отруєння, виявилися в лікарнях. Шкіра постраждалих покрилася екземою, рубцями та опіками, вони мучилася

від блювоти і сильного головного болю. У вагітних жінок, спостерігався надзвичайно високий відсоток викиднів. А доктора, покладаючись на інформацію компанії, лікували хворих від отруєння трихлорфенолом, який в мільйон разів менш токсичний, ніж діоксини.

Дані, одержані в м. Севезо, свідчать про те, що вміст залишків діоксинів в ґрунті протягом 4 років після аварії не змінився, період напіврозкладу цієї сполуки перевищує 10 років, бо повного розкладення діоксинів в ґрунті не виникає.

Викинутий діоксин виявився стерилізуючим агентом для сільськогосподарських культур на площі в 4 км² на період, що вимірювався роками. Навіть через 20 років після катастрофи на території прощею 1200 га було заборононено будь-яку сільськогосподарську діяльність. В ході ліквідації наслідків не було знайдено задовільного способу для очищення місцевості від діоксину.

Діоксин використовується і як компонент хімічної зброї. Найвідомішим прикладом є препарат під назвою «orange agent» («оранжева суміш»), який американці під час війни у В'єтнамі розпиляли над джунглями, і основним компонентом якого є 2,4,5-трихлорфеноксиоцтова кислота. «Оранжева суміш» - назва суміші дефоліантів і гербіцидів синтетичного походження. Оскільки в процесі її синтезу утворюється і діоксин, як побічний продукт, то він присутній і в самому препараті. Коли через 15-20 років після війни проводилися обстеження військових, які працювали з «orange agent», то вміст діоксину в їх жировій тканині та в крові був у 8-10 разів вищим, ніж у інших учасників в'єтнамської війни.

Мінімальна токсична доза діоксину для людини за одноразового введення може бути у межах 0,1-1,0 мкг/кг. Розрахункова середня смертельна доза діоксину за одноразового потрапляння до організму дорівнює 70 мкг/кг маси тіла; доза, що діє мінімально, орієнтовно становить 1 мкг/кг, що значно нижче порівняно з відповідними дозами усіх відомих синтетичних отрут.

Основне джерело надходження діоксинів і фуранів у організм людини - це їжа (біля 90%). З атмосферним повітрям їх надходить до організмів людини та тварин лише 1-5%. Американські дослідники вважають, що надходження діоксинів з харчовими продуктами в разі найбільших викидів сміттєспалювальних заводів у 500-1000 разів перевищує ті, які надходять з атмосферним повітрям. Основним джерелом діоксинів є продукти тваринного походження - м'ясо, молоко тощо. Доведено, що з продуктами тваринного походження люди одержують діоксинів у 10 разів більше, ніж з рослинними продуктами. Серед тваринних продуктів найбільше діоксинів виявлено у рибі та рибних продуктах. В організмі наземних тварин діоксини накопичуються переважно у молоці та у м'ясі.

Поліхлоровані біфеніли, діоксини та близькі їм сполуки включені ВОЗ у перелік стійких органічних забруднювачів (СОЗ) доквілля, що є надзвичайно небезпечними для біоти, тому для запобігання їх розповсюдження у біосфері слід розробляти заходи глобального масштабу. Ці екологічно небезпечні хімічні сполуки тепер становлять об'єкт міжнародної конвенції з обме-

женням застосування та заборони СОЗ (Стокгольмська конвенція про стійкі органічні забруднювачі (2001 р.), Україною ратифікована у 2007 р.). Ще у 1996 р. була прийнята Директива ЄС 59/96, що регламентувала суттєве обмеження трансформаторних масел з ПХБ та передбачала кримінальну відповідальність за несанкціоновану утилізацію або знищення кожного його літра. Ідентичні законодавчі акти були прийняті у США та Канаді. У 2000 р. в Бонні відбулося 4-е міждержавне засідання з підготовки глобальної конвенції з обмеження застосування та заборони стійких органічних ксенобіотиків.

Для запобігання утворення та викидів діоксинів у довкілля стратегія Комісії ЄС передбачає:

- збір даних про рівень забруднення довкілля (повітря, води, ґрунту) з врахуванням потенційних значних викидів у неприєднаних до ЄС країнах внаслідок відсталих технологій (зокрема, збір епідеміологічних та токсикологічних даних);

- моніторинг рівня зараження довкілля діоксинами (напрацювання єдиної методології моніторингу забруднення з поєднанням епідеміологічних даних для розвитку системи швидкого реагування на загрозу);

- управління ризиками забруднення довкілля (заміна хлормістких матеріалів, зменшення промислових викидів під час спалювання відходів, моніторинг вмісту діоксинів у продуктах харчування і в кормах тварин).

Директива ЄС передбачає до 2020 року перероблення (рециклінг) 50 % ТПВ (до 70 % будівельних відходів) в країнах-членах ЄС і досягнення рівня енергоефективності 65 % під час перетворення відходів в енергію.

10.9 Ліки, харчові добавки, косметика

Практично будь-який лікарський засіб має токсичність. У випадку неправильного використання ліків у людей з підвищеною чутливістю можуть проявлятися несприятливі ефекти. Число отруєних ліками незмінно росте. Одна з найпоширеніших проблем фармакотерапії - токсична дія ліків. За даними вітчизняних і зарубіжних авторів, наразі від 11 до 13% усіх отруєнь викликають ліки. Головні їх причини - передозування медикаментозними засобами, порушення функціонування органів виділення і ферментних систем, що забезпечують біотрансформацію ліків, та неконтрольоване з боку лікаря використання антидепресивних препаратів, суїцидні спроби.

Підвищена чутливість окремих осіб до лікарських препаратів може виникнути через недостатню функцію печінки або нирок. У цих випадках лікарська речовина накопичується в організмі і наступає її токсична дія від звичайних доз, особливо під час тривалого застосування. Отруєння можуть бути також наслідком нераціональної комбінації і несумісності медикаментів, що у свою чергу призводить до зміни швидкості метаболізму ліків, їх виділення з організму, зв'язування з білками, а також до порушення всмоктування в шлунково-кишковому тракті. Це особливо важливо відмітити у зв'язку із зростаючою тенденцією до одночасного приймання декількох лікарських препара-

тів з метою посилення терапевтичного ефекту. Не виключається виникнення токсичних ускладнень і у випадках надмірно швидкого введення ліків в прийнятних дозах або ж порушення способів їх введення.

Ще одна токсикологічна проблема, пов'язана з використанням ліків, це наявність побічних ефектів. Як правило, ліки, які приносять користь в одному, завдають шкоду в іншому. До числа таких засобів відносяться насамперед протипухлинні препарати.

Побічна дія ліків, або побічні ефекти (англ. *side effects*) - будь-яке виявлення небажаного, тобто невідповідного меті фармакотерапії, іноді небезпечного впливу ліків на організм, що виникає в діапазоні терапевтичних доз (рекомендованих для лікування, діагностики або профілактики захворювань). Побічна дія ліків є антиподом головної дії, заради якої лікарські препарати застосовуються. Побічна дія ліків різноманітна за виявленням і частотою виникнення, тому потребує різноманітних методичних прийомів. Частота її сягає 20% під час амбулаторного лікування, до 5% хворих потребують госпіталізації для лікування її наслідків. Найчастіше в Україні реєструють побічну дія ліків під час застосування антибактеріальних препаратів, кровозамінників, протизапальних, знеболювальних препаратів, препаратів кардіологічного профілю, анестетиків, вітамінів, протипухлинних засобів. Але статистика побічної дії ліків інколи відображає не стільки відповідні властивості тих чи інших лікарських засобів, скільки частоту їх застосування.

За механізмом виникнення вона може бути *неалергічного* і *алергічного походження*. Побічна дія ліків неалергічного походження переважно включена до групи А, зустрічається найчастіше (до 75% всіх випадків). Вона зумовлена фармакологічними властивостями лікарських препаратів, є передбачуваною, залежить від дози препарату (прямо пропорційно), може вивчатися експериментальним шляхом. Подібні види побічних ефектів найбільш типові для лікарських препаратів невибіркової дії, а підвищення селективності сприяє зменшенню побічної дії ліків.

Іноді токсичні наслідки застосування ліків можуть бути пов'язані з недостатністю вивчення їх безпеки. Класичним прикладом є тератогенна дія талідоміда, не виявлена під час доклінічного етапу обстеження препарату, і яка стала приводом великої кількості людських трагедій. *Тератогенна дія* (від лат. *teras* - виродок) - виникнення вад розвитку внутрішніх органів, ЦНС, кінцівок у зародка, тобто потворності. Небезпека тератогенної дії ліків стала очевидною в кінці 50-х рр. ХХ ст. після того, як в Західній Європі у жінок, що вживали седативний і снодійний препарат талідомід, народилося близько 7 тис. дітей з вадами розвитку кінцівок (унаслідок порушення синтезу колагену в кістковій тканині), ШКТ, гемангіомами на обличчі та ін.

Розділ токсикології, у рамках якого вивчаються токсичні ефекти лікарських препаратів називається «лікарська токсикологія».

Настільки ж ретельну перевірку на токсичність, як і лікарські препарати, проходять косметичні засоби й харчові добавки (харчові барвники, антио-

кисиданти, що запобігають згіркненню жирів, консерванти, ароматичні речовини, смакові добавки та ін.).

Харчові добавки - натуральні або синтетичні речовини, які спеціально вводяться в харчовий продукт для надання йому бажаних якостей. До харчових добавок належать барвники, антиоксиданти, емульгатори, коригувальні речовини, речовини, які змінюють органолептичні властивості продуктів, але не мають біологічної активності (на відміну від БАД). У промисловому виробництві продуктів харчування застосовують значну кількість харчових добавок для поліпшення споживчих властивостей кінцевого продукту. Для класифікації цих добавок використовують буквено-цифрове позначення відповідно до прийнятої класифікації «Codex Alimentarius». Радою ЄС розроблена раціональна система цифрової кодифікації харчових добавок з літерою «Е» (від слова Європа або від англ. - їстівний). Вона включена до «Codex Alimentarius» ФАО-ВООЗ як міжнародна цифрова система кодифікації харчових добавок. Кожній харчовій добавці присвоєно три- або чотиризначний код (у Європі з попередньою літерою «Е»). Коди використовуються у поєднанні з назвами функціональних класів, а також відображають групування харчових добавок за технологічними ознаками (підкласами).

Харчові добавки використовуються з метою:

- збереження поживних властивостей харчових продуктів;
- надання харчовим продуктам більш привабливого вигляду;
- збільшення терміну зберігання харчових продуктів;
- полегшення технологічної обробки продовольчої сировини;
- здешевлення та скорочення технологічного процесу.

Кількість харчових добавок, які використовують у харчовому виробництві більшості країн світу, сягає 500 найменувань. Крім того, в країнах ЄС дозволено використовувати в харчовому виробництві більш як 400 ароматизаторів та смакових речовин.

Розрізняють 30 функціональних класів харчових добавок: барвники, консерванти, антиоксиданти, підсолоджувачі, емульгатори, загусники, желеуючі речовини, стабілізатори, посилювачі смаку, регулятори кислотності (буфери), розпушувачі, піногасників, глазури, солі — плавителі, поліпшувачі борошна, отверджувачі, регулятори вологи, наповнювачі, гази — витискачі (для харчових продуктів в аерозольній упаковці), модифіковані крохмалі, речовини для змащення пекарських форм та листів та ін.

Питаннями застосування харчових добавок займається Департамент Держсанепіднагляду МОЗ України.

Вихідним для визначення граничної концентрації харчової добавки є допустиме добове надходження харчових добавок в організм людини — ADI (acceptable daily intake). *Допустиме добове надходження (ДДН)* являє собою кількість речовин (у мг на кг маси тіла), яку людина може спожити щоденно протягом усього життя без шкоди для здоров'я.

Основними критеріями безпеки харчових добавок є: гостра токсичність, метаболізм і токсикокінетика, генотоксичність, репродуктивна токсичність і тератогенність, субхронічна й хронічна токсичність, канцерогенність.

Косметичні засоби також можуть бути токсичними, що обумовлено наявністю в них деяких хімічних речовин. Найпоширеніші з них наведено нижче.

Лаурилсульфат натрію (Sodium lauryl sulphate). Саме завдяки цьому компоненту косметичні засоби добре піняться і змивають бруд. Однак, якщо користуватися цими засобами гігієни щодня, то шкіра стає вразливішою до зовнішніх впливів. Як результат, з'являється лупа, сухість, можливі алергічні реакції.

На етикетках косметичних засобів можна побачити абревіатуру *BHA*. Хімічний аналіз показує, що цьому напису відповідають дві речовини: бутильований гідроксианізол (*butylated hydroxyanisole*) та бета-гідрокислота. Перша сполука, маючи антиоксидантні властивості, використовується у тінях для повік, губних помадах, пілінгах, скрабах, денних кремах для обличчя. Є дослідження, які вказують її згубний вплив на кров, порушення системи кровообігу. Вона небезпечна для печінки, імунної та репродуктивної систем. Належить до канцерогенів, вступає в реакцію з нітратами, в результаті чого проявляються її мутагенні властивості. Варто уникати косметики з цим інгредієнтом. Але не слід плутати її з бета-гідроксикислотою, яка має таку ж абревіатуру.

Діетаноламін (DEA), етаноламіни (ethanolamines) хімічний аналіз може виявити у шампунях, кремах, лосьйонах, милі, підводках для очей, тінях для повік, рум'янах, основах для макіяжу. Сам DEA нешкідливий, але, вступаючи в реакцію з іншими компонентами, призводить до утворення канцерогенів – N-нітрозозамінів. У країнах ЄС він заборонений у складі косметичних засобів.

Доволі небезпечні сполуки зустрічаються серед *ароматичних речовин (fragrance, parfum)*. Зокрема, у парфумах, декоративній косметиці, милі та мийних засобах хімічний аналіз виявляє ліналілацетат. За звичай ця сполука «захована» у лавандовій та інших ефірних оліях, тому її не вказують окремо. Однак під час взаємодії з киснем повітря утворюється сполука, яка викликає екзему. Олії бергамоту та цитрусових можуть бути причиною головного болю, запаморочень тощо.

Формальдегід (formaldehyde) як консервант заборонений у складі косметичних засобів, оскільки належить до алергенів і потенційних канцерогенів. Але фірми-виробники часто приховують його під назвою кватерніум-15 (*quaternium-15*). З такої «схованки» він виділяється, мов джин з лампи. Іншим джерелом забороненої сполуки виступають синтетичні похідні сечовини (*urea derivatives*). Хімічний аналіз деяких фарб для волосся, шампунів, продуктів для манікюру підтвердить, що в разі наявності в цих товарах похідних сечовини, також виділяється заборонений консервант.

Відомий алерген *свинець (Lead)* за допомогою хімічного аналізу ідентифікують у деяких барвниках для волосся. Водночас його наявність у виробках не вказується, як і у випадку з діоксаном.

Щороку з наших зубних паст і скрабів надходять тонни *мікропластику* (*microbead*) у моря й океани. Це завдає непоправної шкоди не тільки природі, але й нам – ланцюгами живлення він потрапляє до нашого організму. Великобританія та США заборонили його до використання.

Оксибензол (*oxybenzone*), відомий зі школи під назвою фенол, – сильна отрута, шкідлива для всіх тканин організму. Хімічний аналіз може виявити оксибензол у засобах для пілінгу обличчя, в антисептичних виробках. Будьте обережні: оксибензол та *октилметоксціннамат* (*octyl methoxycinnamate*) можуть міститися в хімічних сонцезахисних засобах!

До родини фенолу належить ще одна небезпечна сполука, яка застосовується в косметиці як відбілювальний засіб. Це *гідрохінон* (*hydroquinone*). Він заборонений у Великобританії, оскільки характеризується канцерогенною і репродуктивною токсичністю.

Парабени (*parabens*) використовують як консерванти. В ЄС обмежене використання в косметиці метилпарабену, який може викликати розвиток злоякісних пухлин і порушення роботи ендокринної системи. У 18 із 20 ракових пухлин у жінок виявлено цю групу речовин.

Октиноксат (*oktinoxate*) – інгредієнт сонцезахисних кремів, шампунів, кремів для обличчя і тіла, лаків для нігтів. Він впливає на гормональний фон.

Хімічний аналіз досить часто знаходить *фталати* (*phthalates*) у парфумах, дезодорантах, засобах гігієни, лосьйонах тощо. У країнах ЄС ці сполуки заборонені у складі засобів для особистої гігієни, оскільки впливають на репродуктивний розвиток чоловіків і процеси, що контролюють вагу тіла, викликають пошкодження нирок, печінки, легень, проявляють канцерогенні властивості.

Акриламід (*acrylamide*) застосовують у косметичних засобах як стабілізатор емульсій. Акриламід може пошкоджувати гени. В Німеччині щороку захворює на рак від 8 до 10 тисяч людей унаслідок накопичення цієї сполуки в організмі. У Канаді акриламід внесений до списку токсичних сполук, у США рекомендовано скоротити його використання, в ЄС його включено до переліку речовин, що викликають занепокоєння.

PFOA (*perfluorooctanic acid*, перфтороктанова кислота) хімічний аналіз знаходить в антивікових кремах та шампунях. Ця сполука забруднює кров, впливає на ендокринну систему й репродуктивну функцію. Це токсин і канцероген, що підтверджує 37-річна статистика смертей робітників у компанії 3М («Три Ем») в Алабамі.

Стирол (*styrene*) може викликати подразнення шкіри та очей. Є відомості, що ця сполука може викликати депресію. Хімічний аналіз часто знаходить стирол у косметичних засобах, що пахнуть трояндовою олією.

Хна для брів, хна-фарба для волосся і «хна» для розпису тіла може містити *урзол* – пара-фенілендіамін. Експерти радять уважно читати написане на етикетках виробником і відмовитися від косметичних засобів, до яких виробник не подає детальної інформації щодо хімічного складу хни. Але така пере-

вірка не може дати 100% гарантії щодо безпечності хни. Є випадки, коли виробники подають неправдиву інформацію щодо хімічного складу хни для брів, хни для розпису тіла чи фарби для волосся. Урзол може викликати алергійні реакції очей, їх подразнення,

Слід відмовитися від товарів, що містять *діоксид титану* (*titanium, TiO₂*). Його найдрібніші часточки забивають пори шкіри, порушується повітрообмін, не виводяться токсини.

Триклозан (*triclosan*) використовують в антибактеріальному милі й дезодорантах. Його вплив на людський організм пов'язаний з розвитком онкологічних захворювань та ендокринними порушеннями. Більше того, дезінфікуючий ефект під час миття звичайним милом майже такий самий, як і в разі використання триклозанового. Уникайте товару з антибактеріальним добавками *Microban*.

Гострі отруєння цими речовинами практично не відзначаються. Однак в особливо чутливих осіб можливі несприятливі ефекти, пов'язані із сенсibiliзацією організму, особливо при тривалому впливі.

Питання та завдання для самоконтролю

1. На які групи за критерієм небезпечності поділяються речовини, сконцентровані на промислових об'єктах, і промислові відходи?
2. За якими основними критеріями токсичні речовини відносяться до класу сильнодіючих?
3. Як впливають на живі організми летючі сполуки азоту?
4. Які із забруднювачів атмосферного повітря є найбільш токсичними для рослин?
5. Які рослини є більш чутливими до хімічних навантажень?
6. Які сполуки відносять до пестицидів? Проти яких організмів вони використовуються?
7. Які важкі метали, що потрапляють до навколишнього середовища, відносяться до найбільш поширених і токсичних?
8. Якими шляхами важкі метали можуть потрапляти до навколишнього середовища? Як вони впливають на екосистеми?
9. Як відбувається отруєння ціанідами?
10. Чому діоксини відносяться до найнебезпечніших отрут?
11. Назвіть хвороби, спричинені токсичними речовинами техногенного походження.
12. Охарактеризуйте негативні наслідки вживання харчових добавок.
13. Назвіть основні токсичні речовини косметичних засобів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бригада О.В. Екотоксикологія та біоіндикація: курс лекцій. Ч. 1. Х.: НУЦЗУ, 2020. 139 с. ([електронна бібліотека НУЦЗУ](#))
2. Екотоксикологія та біоіндикація: методичні вказівки до виконання практичних робіт / Укладач: О.В. Бригада. НУЦЗУ, 2019. 56 с.
3. Імунопрофілактика інфекційних хвороб: навч.-метод. посібн. / за ред. Л.І. Чернишової, А.П. Волохи. 2 -е вид., переробл. і доповн. К.: ВСВ "Медицина", 2019. 320 с.
4. Інфекційні хвороби: підручник для лікарів-інтернів і лікарів слухачів закладів (факульт.) післядипломної освіти МОЗ України. Т.1 / за ред. В.П. Малого, М.А. Андрейчина /Андрейчин М.А., Малий В.П., Грижак І.Г., Дикий Б.М., Кондрин О.Є., Пришляк О.Я. Львів: Магнолія. 2006, 2018. 652 с.
5. Невідкладна інфектологія: навчальний посібн. для студ. вищ. мед навч. закладів (рек. МОНУ лист № 1/11-1113 від 03.02.2016) / В.М. Козько, А.В. Бондаренко, Г.О. Соломенник та ін.: за ред. В.М. Козька. К.: ВСВ"Медицина", 2016. 120 с.
6. Інфекційні хвороби: підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. IV р. акр. (МОЗУ) / О.А. Голубовська, М.А. Андрейчин, А.В. Шкурба та ін.; за ред. Голубовської О.А. К.: ВСВ "Медицина", 2012. 728 с.
7. Інфекційні хвороби. Курс лекцій: навч. посібник / Є.В. Нікітін, К.Л. Сервецький, Т.В. Чабан та ін. Одеса: ОНМедУ, 2012. 252 с.
8. Виноград, Н. О. Військова епідеміологія: навчальний посібник / Н.О. Виноград, З.П. Васишин, Л.П. Козак. К.: Медицина, 2018. 184 с.
9. Екотоксикологія. Навчальний посібник / В.В. Снітинський, П.Р. Хірівський, П.С. Гнатів та ін. Херсон. Олді-Плюс, 2019. 394 с.
10. Екологічна токсикологія: навчально-методичний посібник / Мирослава Петровська. Львів: ЛНУ імені Івана Франка, 2014. 116 с.
11. Екологічна токсикологія та екотоксикологічний контроль. Навчальний посібник / Л.І. Григор'єва, Ю.А. Томілін. Миколаїв: Вид-во ЧДУ імені Петра Могили. Миколаїв, 2015. 240 с.
12. Сорочан О.О. Біохімічні основи екотоксикології: Навч. посіб. Д.: Оксамит-Текс, 2006. 80 с.
13. Михайловська Т.М. Методи аналізу токсикологічної хімії (аналітична токсикологія) / Навчальний посібник. Чернівці: Рута, 2007. 88 с.
14. Корабльова А.І., Чесанов Л.Г., Шапар А.Г. Вступ до екологічної токсикології. Дніпропетровськ: «Поліграфіст», 2003. 370 с.
15. Удод В.М., Трофімович В.В., Волошкіна О.С. Основи екотоксикології: Навч. посібник. К.: КНУБА, 2008. 88 с.
16. Шумейко В.М. Екологічна токсикологія. К.: Столиця, 1998. 204 с.
17. Хоботова Е.Б., Уханьова М.І., Крайнюков О.М. Основи екологічної токсикології»: навчальний посібник. Харків: видавництво ХНАДУ, 2012. 276 с.

18. Водна токсикологія: основні теоретичні положення та їхнє практичне застосування [Монографія] / С.В.Дудник, М.Ю.Євтушенко. К.: Вид-во Українського фітосоціологічного центру, 2013. 297 с.
19. Ісаєнко В.М., Войцицький В.М. та ін. Екологічна біохімія. К.: Книжкове видання НАУ, 2005. 437 с.
20. Мітрясова О.П. Хімічні основи екології. – К.: Перун, 1999. – 191 с.
21. Отрути та протиотрути: навч. посіб. для студентів IV, V курсів денної форми навчання фар мац. факультету / О.І. Панасенко, В.П. Буряк, В.В. Парченко та ін.; за ред. М.Д. Василеги-Дерибаса. Запоріжжя: ЗДМУ, 2014. 177 с.
22. Димань Т.М., Барановський М.М., Білявський Г.О. та ін. Екотрофологія. Основи екологічно безпечного харчування. Навчальний посібник / За наук. ред. Т.М. Димань. К.: Лібра, 2006. 304 с.
23. Губський Ю.І. Біологічна хімія. Київ-Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. 508с.
24. Трахтенберг И.М., Коршун М.Н. Ртуть та її сполуки у навколишньому середовищі: (гігієнічні та екологічні аспекти). К.: Вища школа, 1990. 232с.
25. Фармацевтична енциклопедія. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/>
26. Мазурак О.Т., Шкумбатюк Р.С., Лозовицька Т.М., Хрущук С.Я. Дослідження механізмів забруднення біосфери діоксанами / Науковий вісник НЛТУ України. 2011. Вип. 21.12. С. 122-127.
27. Діоксинова проблема сміттєспалювання / О.І. Козій, М.П. Петрук, Н.М. Витрикуш, О.М. Вахула / Вісник Національного університету «Львівська політехніка». Серія: Хімія, технологія речовин та їх застосування. Львів: Видавництво Львівської політехніки, 2017. № 868. С. 291-297.
28. Повякель Л.І., Сноз С.В., Смердова Л.М., Кривенчук В.Є., Бобильова О.О. Важкі метали як фактор ризику для здоров'я людини та довкілля при поводженні з відходами електричного та електронного обладнання / Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки, 2015. 1-2. С. 41-49.
29. Фармакологія: підручник для студентів стоматологічних факультетів вищих медичних навчальних закладів / І.С.Чекман, В.М. Бобирьов, В.Й.Кресюн та ін. Вінниця: Нова Книга, 2014. 432 с.
30. Смоляр В.І. Токсичні ефекти харчових добавок. URL: http://medved.kiev.ua/arh_nutr/art_2005/n05_1_1.htm
31. Хімічний аналіз косметики і засобів індивідуальної гігієни врятує від прихованих небезпек. URL: <https://otava.ua/himichnyj-analiz-kosmetyky-ta-zasobiv-individualnoyi-gigiyeny-vryatuye-vid-pryhovanyh-nebezpek/>
32. НПАОП 0.00-8.11-12. Вимоги до роботодавців щодо захисту працівників від шкідливого впливу хімічних речовин. Затверджений наказом МНС України від 22.03.2012 № 627. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0521-12#Text>

33. Закон України про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/4004-12#Text>
34. Державні гігієнічні правила і норми "Регламент максимальних рівнів окремих забруднюючих речовин у харчових продуктах". URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0774-13#Text>.
35. Directive 2008/98/EC of the European Parliament and of the Council of 19 November 2008 on waste and repealing certain Directives // Official Journal of the European Union. 2008. L 312. P. 3-30.
36. Стратегія Комісії щодо діоксинів, фуранів та поліхлорованих біфенілів / Повідомлення Комісії європейських співтовариств для Ради Європейського парламенту, економічно-соціального комітету. Брюссель, 2001. 31 с.
37. Словник-довідник з екології: Навчально-методичний посібник / О.Г. Лановенко, О.О. Остапішина. Херсон: ПП Вишемирський В.С., 2013. 226 с.
38. Важкі метали у компонентах навколишнього середовища м. Маріуполь (еколого-геохімічні аспекти) / С.П. Кармазиненко, І.В. Кураєва, А.І. Самчук, Ю.Ю. Войтюк, В.Й. Манічев. К.: Інтерсервіс, 2014. 168 с.
39. Протокол по стійким органічним забруднювачам до конвенції 1979 року до трансграничного забруднення повітря на великі відстані. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_c75#Text.
40. Стокгольмська конвенція про стійкі органічні забруднювачі. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_a07#Text.
41. Роттердамська конвенція про процедуру Попередньої обґрунтованої згоди відносно окремих небезпечних хімічних речовин та пестицидів у міжнародній торгівлі. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_a35#Text
42. План заходів з виконання [Стокгольмської Конвенції про стійкі органічні забруднювачі](https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/589-2012-%D1%80#Text). URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/589-2012-%D1%80#Text>.
43. Закон України про основні принципи та вимоги до безпечності та якості харчових продуктів. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/771/97-%D0%B2%D1%80#Text>.
44. Постанова КМУ від 13 червня 1995 р. № 420. Про затвердження Положення про гігієнічну регламентацію та державну реєстрацію небезпечних факторів і Порядку оплати робіт із проведення гігієнічної регламентації та державної реєстрації небезпечних факторів. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/420-95-%D0%BF#Text>.
45. Наказ МОЗ України №133, від 19.07.95 р. "Перелік особливо небезпечних, небезпечних інфекційних та паразитарних хвороб людини і носійства збудників цих хвороб". URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0133282-95#Text>
46. Центр громадського здоров'я МОЗ України. Офіційний сайт. URL: <https://www.phc.org.ua/>

Навчальне видання

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ТА ТОКСИКОЛОГІЯ

Курс лекцій

Підписано до друку 09.11.2023. Формат 60x84 1/16.
Умовн.-друк. арк. 10,4.
Вид. № 57/23.

Сектор редакційно-видавничої діяльності
Національного університету цивільного захисту України
61023 м. Харків, вул. Чернишевська, 94.
www.nuczu.edu.ua