

dr HALINA PUCHALSKA
Centralny Instytut Ochrony Pracy

Czynniki wpływające na toksyczność substancji chemicznych

Zatrucia powstające w trakcie pracy zawodowej spowodowane szkodliwymi substancjami chemicznymi są to zazwyczaj zatrucia przewlekłe, powstające w wyniku wchłaniania niewielkich dawek jednej lub większej liczby substancji szkodliwych dla zdrowia w warunkach powtarzającego się narażenia.

Określenie „substancja szkodliwa” według *Słownika terminów stosowanych w toksykologii* z roku 1994 brzmi: „... jest to czynnik chemiczny, który w warunkach kontaktu z organizmem człowieka może wywołać określone efekty biologiczne lub zdrowotne, występujące w trakcie narażenia lub w okresie późniejszym, a także w następnych pokoleniach.”

Mechanizm powstawania zatruc trzeba rozpatrywać uwzględniając możliwie wiele czynników wywierających istotny wpływ na ostateczny obraz zatrucia. Obraz ten jest wypadkową działania wszystkich wchodzących w grę czynników i warunków. Czynniki wpływające na toksyczność można ująć w dwie grupy.

Pierwsza to właściwości fizykochemiczne substancji toksycznej, do drugiej zalicza się czynniki biologiczne, uzależnione od właściwości organizmu. Czynniki zaliczane do grupy pierwszej są nazywane zewnątrzustrojowymi. Są one związane z rozpuszczalnością substancji chemicznej, zdolnością dysocjacji, jonizacji oraz budową chemiczną warunkującą aktywność biologiczną, a tym samym toksyczność. Czynniki biologiczne wewnątrzustrojowe łączą się natomiast ze strukturą komórek, tkanek i narządów, zdolnością wchłaniania związku, a przede wszystkim z jego aktywnością biologiczną. Wśród tych czynników bardzo ważną rolę odgrywają czynniki osobnicze, takie jak: płeć, wiek, konstytucja organizmu, stany chorobowe nabyte lub wrodzone, a zatem czynniki genetyczne oraz czynniki środowiskowe. Zwykle obydwa sposoby działania występują jednocześnie.

Właściwości fizykochemiczne

Rozpuszczalność. Każda substancja chemiczna może rozpuszczać się w wodzie lub w lipidach i tylko substancje chemiczne w nich rozpuszczalne stanowią zagrożenie dla organizmu. Biorąc pod uwagę to, że organizm ludzki stanowi środowisko wodne, a barierami warunkującymi rozprzestrzenienie się w nim substancji chemicznych są błony komórkowe o strukturze białkowo-lipidowej, właściwość ta ma bardzo istotne znaczenie.

Wiele groźnych dla życia trucizn charakteryzuje się dobrą lub bardzo dobrą rozpuszczalnością. Natomiast związki takie, jak np. siarczki (PbS) czy też niektóre siarczany (BaSO₄), praktycznie nierozpuszczalne, nie stanowią zagrożenia.

Temperatura wrzenia i parowania. Są to cechy fizyczne substancji chemicznych, występujących w postaci cieczy, związane ze zdolnością przechodzenia w stan pary. Pary te są następnie wdychane przez drogi oddechowe lub wchłaniane przez skórę. Niska temperatura wrzenia (a zatem duża prężność par) jest istotnym czynnikiem fizykochemicznym przyspieszającym zatrucia przemysłowe. Niezależnie od budowy chemicznej związku, określającej jego toksyczność, szkodliwe działanie jest uwarunkowane właśnie niższą temperaturą wrzenia. Widać to bardzo dobrze na przykładzie benzenu i jego homologów.

Benzen jest jedną z najbardziej szkodliwych substancji dla zdrowia. Według kryteriów podanych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 21 sierpnia 1997 r. i załączników I i 2 do tego rozporządzenia, oznakowany jako R 45 może być przyczyną raka, a liczby 48/23/24/25 oznaczają, że stwarza poważne zagrożenia dla zdrowia i działa toksycznie w przypadku narażenia drogą oddechową, kontaktu ze skórą i w przypadku spożycia.

Mimo stosunkowo zbliżonych wartości dawki śmiertelnej (DL) tego związku do dawek śmiertelnych homologów (ksylen, toluen, etylobenzen), siła działania toksycznego tych substancji chemicznych jest znacznie mniejsza. Ta właściwość benzenu wiąże się z jego niską temperaturą wrzenia, która wynosi 80°C, dużą prężnością pary w temp. 20°C - 13,3 kPa (100 mg Hg), a zatem dużą lotnością, 2-krotnie większą niż toluenu i blisko 4-5-krotnie większą niż ksylenu i etylobenzenu.

Wielkość cząstek. Bardzo duże znaczenie np. przy wchłanianiu przez płuca szkodliwych substancji chemicznych ma stan ich rozdrobnienia, czyli dyspersja. Dotyczy to zwłaszcza aerozoli - mgieł, dymów oraz pyłów.

Pary i gazy mają cząstki o wielkości poniżej 1 (μm) i dlatego praktycznie zawsze są wchłaniane w oskrzelikach płucnych. Substancje zawarte w aerozolach wywierają tym silniejsze działanie toksyczne, im większa jest liczba zawartych w nich cząstek o średnicy mniejszej od 1 (μm). Istnieje zatem ścisła zależność między wielkością cząsteczki trucizny a jego działaniem toksycznym, co wiąże się z ich bezpośrednim wchłanianiem do krwi w pęcherzykach płucnych. Zjawisko to nabiera wyraźnego znaczenia w czasie narażenia na działanie tlenków metali ciężkich, które mają zróżnicowany stopień rozdrobnienia i różne zastosowanie.

Budowa chemiczna związku a jego toksyczność. Historia rozwoju koncepcji współzależności między budową związku chemicznego a aktywnością biologiczną liczy ponad 100 lat. Istnieją jednak duże trudności w przewidywaniu działania toksycznego. Wynika to z nieznaności dróg przemian substancji chemicznej w organizmie, receptorów oraz zdolności wiązania się z nimi. Drogi biotransformacji decydują nie tylko o losie substancji chemicznej i jej metabolitach w organizmie, lecz są również odpowiedzialne za działanie biologiczne.

W budowie licznych związków chemicznych można doszukać się cech, które determinują ich toksyczność. Poza właściwościami fizykochemicznymi, które zostały omówione wcześniej, cechą chemiczną, odgrywającą istotną rolę w toksyczności związku jest występowanie w cząsteczce wiązania nienasyconego.

Obecność w cząsteczce związku alifatycznego wiązania nienasyconego nie tylko wpływa na zwiększenie reaktywności chemicznej i na zwiększenie hydrofilności związku, lecz przede wszystkim na zwiększenie jego toksyczności w organizmie człowieka i ssaków. Podobnie zresztą jak w związkach cyklicznych, wiązanie nienasycone charakteryzuje duży potencjał oksydacyjny, który w organizmie żywym wywiera niekorzystne działanie związane z utlenieniem ważnych funkcyjnie grup sulfhydrylowych (SH), występujących w zredukowanym glutationie, cysteinie, metioninie i innych związkach. Acetylen, oprócz działania narkotycznego, działa silnie utleniająco, porównywalnie z ozonem, prowadząc do powstania licznych rodników.

Nienasycone związki cykliczne wykazują większą toksyczność niż nasycone. Przykładem jest benzen i cykloheksan. Wiązanie nienasycone ułatwia wchłanianie związku przez płuca oraz powoduje jego działanie narkotyczne, jak ma to miejsce w zatruciu benzenem czy acetylenem.

Związki alifatyczne - po zwiększeniu liczby węgla w łańcuchu oraz rozbudowie jego rozgałęzień - stają się dla organizmu człowieka i ssaków bardziej toksyczne. Wydłużenie łańcucha w grupie aminokwasów powoduje zwiększenie ich rozpuszczalności, a zatem większą dostępność biologiczną.

Na toksyczność związku wpływa izomeria strukturalna (położenie). Ogólnie można przyjąć, że związki o ugrupowaniu para (p) są przeważnie toksyczne, meta (m) mniej, a orto (o) rzadko tylko wykazują toksyczność. Bardzo liczne przykłady wskazują na dużą aktywność biologiczną lub farmakologiczną formy *para*. Wymienić tu można m.in. pochodne kwasu p-aminosalicylowego (PAS) i p-acetyloaminobenzoesowego. Ogólnie można sformułować zasadę, że lewoskrętne izomery trucizn są dla organizmu człowieka i ssaków bardziej toksyczne wskutek dużej aktywności biologicznej związanej z rozpuszczalnością, dużej prężności par, a także ich transformacji. Jest to powszechnie znana i wykorzystywana prawidłowość w syntezie leków.

Wpływ na toksyczność związku chemicznego mają podstawniki. Można je podzielić na dwie zasadnicze grupy: podstawniki wpływające na zmniejszenie toksyczności związku chemicznego oraz wpływające na jej zwiększenie. Jednak jest to podział niejednoznaczny, gdyż podstawniki wpływające na zmniejszenie

toksyczności jednej grupy związków mogą jednocześnie zwiększać toksyczność innych, jak np. grupa hydroksylowa (-OH).

Toksyczność związku łańcuchowego lub pierścieniowego jednoznacznie zmniejsza grupa karboksylowa (-COOH). Grupa ta w istotny sposób zwiększa rozpuszczalność w wodzie substancji, do której została przyłączona, co warunkuje dobre wydalanie tego związku z moczem. Wiele leków o małej toksyczności ma właśnie grupę karboksylową, czego przykładem może być kwas salicylowy. Siłę działania toksycznego zmniejszają również: reszta kwasu siarkowego (-SO₃H), grupa sulfhydrylowa (tiolowa-SH) oraz ugrupowania takie, jak: acetylowe (-CH₃CO), metoksyłowe (-CH₃O), etoksyłowe (-C₂H₅O) oraz grupa diazowa (-N=N-).

Podstawniki zwiększające toksyczność związków chemicznych to np. grupa aminowa (-NH₂). Należy ona do jednych z najaktywniejszych biologicznie ugrupowań. Znajdujące się w związkach łańcuchowych grupy aminowe zwiększają wyraźnie ich toksyczność, która rośnie wraz z liczbą tych grup.

Grupa aminowa nadaje związkowi silne właściwości methemoglobinoformujące, a zatem utlenia dwuwartościowe żelazo w hemoglobinie do żelaza trójwartościowego. Działanie to dotyczy zarówno amin alifatycznych, jak i aromatycznych. Aminy alifatyczne w czasie biotransformacji uwalniają amoniak (NH₃), który jest dodatkowym źródłem zagrożenia dla organizmu, a szczególnie dla ośrodkowego układu nerwowego.

Grupy nitrowe (-NO₂) i nitrozowe (-NO) działają silnie utleniająco. Są to grupy, które nadają toksyczny charakter zarówno związkowi alifatycznemu, jak i aromatycznemu. Nitrozwiązki, nitrozozwiązki i aminy aromatyczne działają silnie methemoglobinoformująco.

Ugrupowanie nitrylowe (cyjanowe, -CN) należy do wyjątkowo toksycznych grup. Anion nitrylowy (CN⁻) jest biologicznie bardzo reaktywny, tworzy nieodwracalne połączenia z ważnymi dla życia cytochromami oraz hemoglobina, blokując je i tworząc połączenia cyjanowe (np. cyjanohemoglobina) niezdolne do przenoszenia i wiązania tlenu.

Czynniki biologiczne

Wiek i rozwój osobniczy. Organizm noworodka zarówno u zwierząt, jak i u człowieka, ze względu na niedostateczne wykształcenie wszystkich enzymatycznych układów detoksykacyjnych, jest bardziej wrażliwy na zatrucia niż osobnika dorosłego. Również w wieku podeszłym, wskutek wyczerpywania się wielu czynności, organizm staje się bardziej podatny na działanie szkodliwych substancji chemicznych. Może łączyć się to ze zmniejszeniem czynności hormonalnych, z fizjologicznymi zmianami w krążeniu krwi, niedotlenieniem ważnych życiowo narządów powodującym zmniejszenie ich funkcji biotransformacyjnej i wydzielniczej.

Z badań przeprowadzonych u ludzi w różnych grupach wieku wynika, że nerki stanowią narząd o wyraźnych tendencjach do zmian starczych. Przede wszystkim pojawiają się zmiany w hemodynamice nerek związane ze wzrostem ciśnienia oraz oporów nerkowych, co pociąga za sobą ograniczenie przesączania i wydzielania. Bezpośredni wpływ starzenia się organizmu na metabolizm ksenobiotyków nie został wyczerpująco do dzisiaj zbadany. Uważa się jednak, że zmniejszenie aktywności procesów metabolicznych związane jest ze zmniejszeniem się stężenia hormonów płciowych.

Płeć. Jak wynika z badań przeprowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych, szybkość metabolizowania szkodliwych substancji chemicznych zależy od płci. Różnice pojawiają się w okresie dojrzewania i utrzymują przez cały okres dojrzałego życia człowieka i ssaków. Najważniejsze różnice zależne od płci dotyczą związków metabolizowanych przez te enzymy, które są pod kontrolą hormonów płciowych. Generalnie przyjmuje się jako regułę funkcjonującą w toksykologii, że kobiety są bardziej podatne na zatrucia wieloma ksenobiotykami, a zwłaszcza lekami psychotropowymi oraz pestycydami niż mężczyźni.

Hormony i czynniki genetyczne. Niedobór lub nadmiar hormonów może w zasadniczy sposób zmienić metabolizm ksenobiotyków. Wymienia się znaczenie hormonów nadnerczy, tarczycy oraz przysadki mózgowej, regulującej czynność gruczołów płciowych, gruczołu tarczowego, nadnerczy i trzustki wydzielającej insulinę.

Istnieją przykłady zmienionej i zróżnicowanej odpowiedzi organizmu na czynniki chemiczne, której mechanizm został uwarunkowany genetycznie. Wynikiem genetycznego niedoboru lub braku układu enzymatycznego jest zwolnienie biotransformacji związku chemicznego. Jeżeli substancja pierwotna jest toksyczna, prowadzi to do zwolnionego rozkładu, metabolizmu i kumulacji substancji w organizmie, ze wszystkimi skutkami ubocznymi. Są to jednak sytuacje tylko zasygnalizowane w niniejszym artykule z uwagi na złożoność zjawisk.

Czynniki środowiska. Do najważniejszych zewnętrznych czynników środowiskowych, mających wpływ na toksyczność szkodliwych substancji chemicznych, należą: ciśnienie atmosferyczne, światło, temperatura otoczenia, promieniowanie jonizujące.

Zmiany ciśnienia atmosferycznego mogą spowodować spadek lub wzrost ciśnienia krwi oraz zmiany hemodynamiczne. Zmiany te, spowodowane tylko do zaburzeń przepływu krwi przez tak ważne narządy jak serce, wątroba czy nerki, powodują niedotlenienie i niedożywienie poszczególnych narządów, a tym samym mogą znacznie zmniejszyć metabolizm i detoksykację w wątrobie oraz ograniczyć czynność wydzielniczą nerek.

Światło wpływa na rytm biologiczny organizmów żywych zarówno zwierząt jak i człowieka. Wpływa więc na aktywność licznych enzymów przemian wewnątrzustrojowych i na aktywność enzymów biorących udział w przemianie ksenobiotyków. Na przykład cytochrom P-450 wykazuje rytm dzienny charakteryzujący się największą aktywnością pod koniec dnia, a więc przed zmrokiem.

Zarówno niska, jak i wysoka temperatura powodują zwiększenie toksyczności, bowiem wpływają na zmianę hemodynamiki krwi. Temperatura jest uważana za czynnik stresogenny. Trudno jednak rozstrzygnąć, czy czynnik temperatury ingeruje bezpośrednio w przemianę substancji chemicznych, czy też pośrednio.

Wzrost ciśnienia krwi w warunkach ochłodzenia organizmu prowadzi do wzrostu oporów naczyniowych, gorszego ukrwienia i utlenowania ważnych narządów, a tym samym do zmniejszenia aktywności enzymów mikrosomalnych.

Promieniowanie jonizujące, nie przekraczające dopuszczalnej aktywności progowej 10^{-20} Bq/m² powietrza lub największej dawki skumulowanej (5 remów), może powodować nieznaczną radiolizę wody w organizmie, a tym samym zwiększać pulę wolnych rodników. Zjawiska te z kolei prowadzą do redukcji aktywności enzymów mikrosomalnych i zmniejszają szybkość przemiany ksenobiotyków.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Aldridge W.N.: *Mechanism of toxicity*. Mac Milan, London 1974
- [2] Hanke J., Piotrowski J.K.: *Biochemiczne podstawy toksykologii*. PZWL, Warszawa 1984
- [3] Sieńczuk W: *Toksykologia*. PZWL, Warszawa 1994
- [4] Patty F.A.: *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*. A Wiley - Interscience Publication, New York 1981