

Северный
Федеральный университет

МФТИ
МАССЕТ

ТОКСИЧНОСТЬ

Лекция 3/6

17.12.2014 1

Северный
Федеральный университет

МФТИ
МАССЕТ

СОДЕРЖАНИЕ

- Классификации токсичных веществ
- Общие и частные патобиохимические механизмы токсического действия
- Клиническая токсикология
- Токсикометрия
- Гигиеническое нормирование токсичных веществ

17.12.2014 2

Северный
Федеральный университет

МФТИ
МАССЕТ

КЛАССИФИКАЦИИ ТОКСИЧНЫХ ВЕЩЕСТВ

17.12.2014 3

Северный
Федеральный университет

МФТИ
МАССЕТ

ТОКСИЧНОСТЬ ВЕЩЕСТВА

1. Токсичность - биологическая активность вещества, проявляющаяся в его способности вызывать снижение работоспособности, повреждение или гибель биообъекта.
2. Токсичность чаще всего характеризуют дозами БАВ, вызывающими смертельный эффект (LD). Обычно с этой целью используют среднесмертельную дозу LD_{50} .
3. Большей токсичности соответствует меньшее значение LD_{50} . Поэтому в качестве показателя токсичности иногда используют LD_{50}^{-1} .

17.12.2014 4

Северный
Федеральный университет

МФТИ
МАССЕТ

ЭФФЕКТЫ И ДОЗЫ ФС ДЛЯ БИООБЪЕКТА

P - зона пороговых эффектов;
E - зона фармакологических эффектов;
I - зона отравлений (нежелательных побочных эффектов);
L - зона смертельных исходов.
PD - пороговая доза;
ED - фармакологическая доза;
ID - доза, вызывающая отравления (нежелательный побочный эффект);
LD - смертельная доза

17.12.2014 5

Северный
Федеральный университет

МФТИ
МАССЕТ

КЛАССИФИКАЦИЯ ЧУЖЕРОДНЫХ БАВ

ТОКСИЧНЫЕ ВЕЩЕСТВА (ЯДЫ)	ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СУБСТАНЦИИ
- вредные вещества;	- группы по АТХ;
- отравляющие вещества;	- фармакологические группы;
- ядохимикаты;	- группы по химическому строению;
- ...	- ...

17.12.2014 6

Северный
Институт
МФТИ

КЛАССИФИКАЦИЯ Веществ по токсичности

Сверхтоксичные	$LD < 5$ мг/кг (менее 7 капель)
Высокотоксичные	$5 < LD < 50$ мг/кг (7 капель – чайная ложка)
Токсичные	$50 < LD < 500$ мг/кг (ложка – рюмка 30 мл)
Умеренно токсичные	$500 < LD < 5000$ мг/кг (30 мл - 0,3 л)
Малотоксичные	$5000 < LD < 15000$ мг/кг (0,3 л - 1 л)
Нетоксичные	15000 мг/кг $< LD$ (более 1 л)

17.12.2014 HODGE HC, STERNER JH. Tabulation of toxicity classes. Am Ind Hyg Assoc Q. 1949 Dec;10(4):93-6. 7

Северный
Институт
МФТИ

КЛАССИФИКАЦИЯ ТОКСИЧНЫХ Веществ по ПРОИСХОЖДЕНИЮ

Биологического происхождения Бактериальные токсины Токсины грибов (микотоксины) Токсины высших растений Токсины животных (зоотоксины)	УСЛОВНЫЕ КСЕНОБИОТИКИ
Неорганические токсичные соединения естественного происхождения Органические токсичные соединения естественного происхождения	
Синтетические токсичные вещества Пестициды (ядохимикаты) Органические растворители Лекарства, пищевые добавки, косметика Отравляющие вещества (ОВ) + Вредные вещества ...	ИСТИННЫЕ КСЕНОБИОТИКИ

17.12.2014 С. А. КУЦЕНКО Основы токсикологии, Санкт-Петербург, 2002. 8

Северный
Институт
МФТИ

КЛАССИФИКАЦИЯ ТОКСИЧНЫХ Веществ по НАРУШАЕМЫМ СИСТЕМАМ ОРГАНИЗМА

Общетоксические
Дерматотоксичные
Пульмонотоксичные
Гематотоксичные
Нейротоксичные
Гепатотоксичные
Нефротоксичные
Иммунотоксичные
Влияющие на репродуктивную функцию
Мутагенные
Канцерогенные
Тератогенные

17.12.2014 С. А. КУЦЕНКО Основы токсикологии, Санкт-Петербург, 2002. 12.0.05-74 Опасные и вредные производственные факторы. Классификация. 9

Северный
Институт
МФТИ

КЛАССИФИКАЦИЯ ТОКСИЧНЫХ Веществ по ПАТО- ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМУ МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ

1. Удушающие (фосген).
2. Кожно-нарывные (иприт, люизит).
3. Общеядовитые (моноксид углерода, синильная кислота).
4. Нервно-паралитические (VX, зарин, зоман).
5. Раздражающие (хлорацетофенон, CR, CS).
6. Психотропные (BZ).

17.12.2014 Куценко С.А. (ред.) Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита. — СПб.: Фолксант, 2004. — 526 с. 10

Северный
Институт
МФТИ

ОБЩИЕ И ЧАСТНЫЕ ПАТОБИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

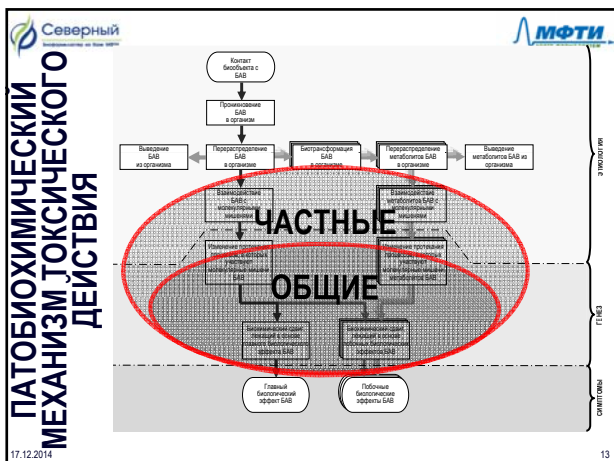
17.12.2014 11

Северный
Институт
МФТИ

ПАТОБИОХИМИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

- Патобиохимический механизм токсического действия - [феноменологическое] описание изменений в организме как биохимической системе, приводящих к нарушениям и гибели отдельных клеток и организма как целого.
- Патобиохимический механизм токсического действия вещества на клетки организма лежит в основе его токсического действия на организм в целом
- Патологические изменения в организме, как и его смерть, обусловлены необратимыми изменениями и гибелью некоторого критического количества клеток.

17.12.2014 12

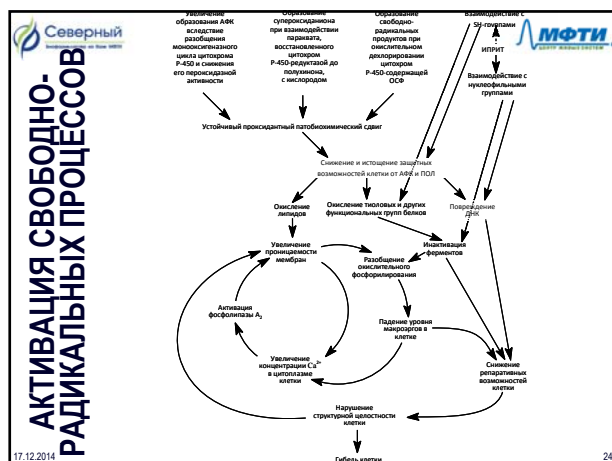
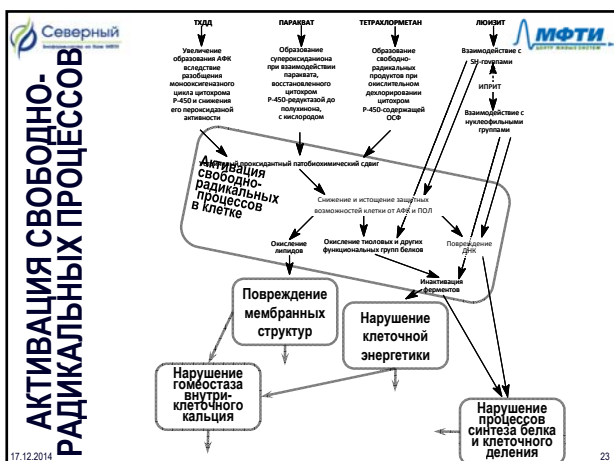
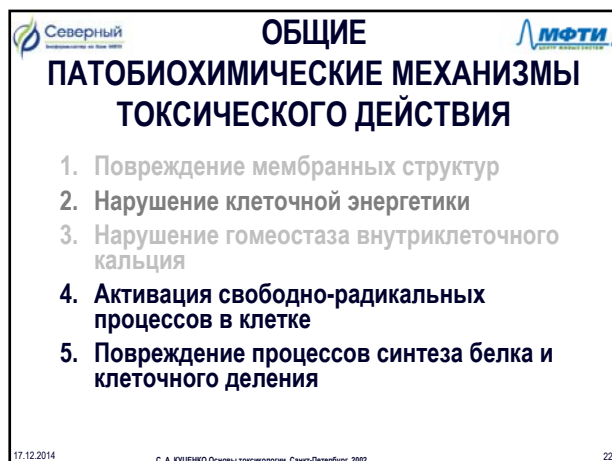
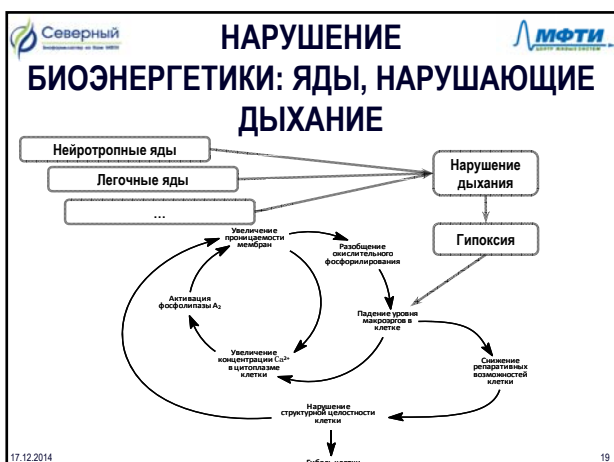


- ОБЩИЕ ПАТОБИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ**
1. Повреждение мембранных структур
 2. Нарушение клеточной энергетики
 3. Нарушение гомеостаза внутриклеточного кальция
 4. Активация свободно-радикальных процессов в клетке
 5. Повреждение процессов синтеза белка и клеточного деления
- 17.12.2014 С. А. КУЦЕНКО Основы токсикологии, Санкт-Петербург, 2002 14

- ОБЩИЕ ПАТОБИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ**
1. Повреждение мембранных структур
 2. Нарушение клеточной энергетики
 3. Нарушение гомеостаза внутриклеточного кальция
 4. Активация свободно-радикальных процессов в клетке
 5. Повреждение процессов синтеза белка и клеточного деления
- 17.12.2014 С. А. КУЦЕНКО Основы токсикологии, Санкт-Петербург, 2002 15



- ОБЩИЕ ПАТОБИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ**
1. Повреждение мембранных структур
 2. Нарушение клеточной энергетики
 3. Нарушение гомеостаза внутриклеточного кальция
 4. Активация свободно-радикальных процессов в клетке
 5. Повреждение процессов синтеза белка и клеточного деления
- 17.12.2014 С. А. КУЦЕНКО Основы токсикологии, Санкт-Петербург, 2002 18





КЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

КЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ - ОБЛАСТЬ ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ, СВЯЗАННАЯ С ОКАЗАНИЕМ ПОМОЩИ ПРИ ОСТРЫХ ТОКСИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ

С. А. КУЦЕНКО Основы токсикологии, Санкт-Петербург, 2002

АНТИДОТЫ (ПРОТИВояДИЯ)

Антидотом - называется лекарство, применяемое при лечении отравлений и способствующее обезвреживанию яда или предупреждению и устранению вызываемого им токсического эффекта

- С химическим антагонизмом (тиосульфат Na - **цианиды**, унитиол - **соли мышьяка**)
- С биохимическим антагонизмом (реактиваторы ХЭ - **ФОС**, амилнитрит - **цианиды**)
- С физиологическим антагонизмом (атропин - **ФОС**, налоксон - **опиаты**)
- Модифицирующие метаболизм ксенобиотиков (этанол - **метанол**).

КОМБИНИРОВАННОЕ ДЕЙСТВИЕ

- Суммирование – отсутствие признаков взаимного влияния веществ на биологический эффект каждого
- Синергизм – усиление эффекта одного вещества в присутствии другого (**ФОС₁+ФОС₂, ССl₄ + барбитураты**)
- Антагонизм – ослабление эффекта одного вещества в присутствии другого (антидоты)

ТОКСИКОМЕТРИЯ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТОКСИКОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ (ЭКСПЕРИМЕНТ)

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
Доза, мг/кг	1	3	10	30	100	300	1000
Обследовано особей	6	6	6	6	6	6	6
Пало, особей	0	1	1	3	4	6	6
Пало, особей	0	1	1	3	4	6	6

ПРОБИТ АНАЛИЗ

$$D = F_{LD}(D) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \int_0^D e^{-\frac{(\lg x - \lg LD_{50})^2}{2\sigma^2}} dx = \Phi\left(\frac{\lg D - \lg LD_{50}}{\sigma}\right) \quad (1)$$

$$Y = \Phi^{-1}(\eta_L) + 5 \quad (2)$$

$$Y = \frac{\lg D - \lg LD_{50}}{\sigma} + 5 = \alpha + \beta \lg D \quad (3)$$

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТОКСИКОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ (ОБРАБОТКА ЭКСПЕРИМЕНТА)

Доза, мг/кг	1	3	10	30	100	300	1000
lgD	0,00	0,48	1,00	1,48	2,00	2,48	3,00
Обследовано особей	6	6	6	6	6	6	6
Пало, особей	0	1	1	3	4	6	6
Пало (n*100), %	0	17	17	50	67	100	100
Пробит (Y=Φ ⁻¹ (η)+5)	2,06	4,03	4,03	5,00	5,43	7,94	7,94

ПРОЯВЛЕНИЯ НЕОДИНАКОВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Неоднородность биообъектов по чувствительности к БАВ

Индивидуальная для генетически близких биообъектов

Групповая для биообъектов различной таксономической принадлежности

КВЧ (коэффициент видовой чувствительности)
max LD₅₀ / min LD₅₀

ВАРИИРОВАНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ТХДД

Вид, линия	ТХДД, н/г
ДЛ ₅₀ на 45 сутки, мг/кг***	
Мыши:	
АКР	5,9 (2,3...220)
ВАЛБ/с	0,36 (0,22...0,60)
С37ВЛ/6	0,12 (0,087...0,17)
(С57ВЛ x СВА)/F1	0,58 (0,19...9,3)
(С57ВЛ x ДВА)/F1	0,58 (0,019...2,1)
СВА/low	0,50 (0,10...2,4)
ДВА/2	1,0 (0,020...58)
испанский	0,068 (0,026...0,11)
мыши (выдача оценка) *	0,48 (0,16...1,5)
Крысы:	
Ausgot	0,071 (0,016...0,037)
Fisher	-
Wag	0,060 (0,041...0,088)
Wistar	0,36 (0,24...0,55)
испанский	1,7 (1,1...3,0)
крысы (выдача оценка) *	0,17 (0,0082...3,6)
Морские свинки	0,00912 (1,0·10 ⁻⁵ ...1,5·10 ⁻³)
Хомячки	1,1 (0,26...290)
Кролики	0,042 (0,0063...0,27)
Млекопитающие морские**	0,19 (0,046...0,77)

Мак. и вариационные пределы чувствительности биообъектов к воздействию с изолированными видами. Рядом с названием вида в скобках приведены значения LD₅₀ и вариационные пределы. * - данные из работы [1], ** - данные из работы [2].

ОСТРОЕ И ХРОНИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Острая токсичность — проявления токсичности при однократном воздействии. Характеризуется LD₅₀ или LD_{50;1} (среднесмертельная доза при однократном введении).

Хроническая токсичность — проявления токсичности при многократном воздействии. Характеризуется LD_{50;n} (среднесмертельная доза накопленная при n-кратном введении).

Северный
Институт
Экологии и
Биологии

МФТИ
МАГУСТРО

КУМУЛЯЦИЯ

Кумуляция - накопление биологически активного вещества (материальная кумуляция) или вызываемых им эффектов (функциональная кумуляция) при повторных воздействиях на организм.

Кумуляцию необходимо учитывать при исследовании токсичности (и других видов биологической активности) в хроническом эксперименте.

О кумуляции можно говорить, если

$$\frac{LD_{50;n}}{LD_{50;1}} < 1$$

17.12.2014 37

Северный
Институт
Экологии и
Биологии

МФТИ
МАГУСТРО

ГИГИЕНИЧЕСКОЕ НОРМИРОВАНИЕ ТОКСИЧНЫХ ВЕЩЕСТВ

17.12.2014 38

Северный
Институт
Экологии и
Биологии

МФТИ
МАГУСТРО

ОПАСНЫЕ И ВРЕДНЫЕ ПРОИЗВОДСТВЕННЫЕ ФАКТОРЫ

Опасные и вредные производственные факторы подразделяются по природе действия на следующие группы:

- физические;
- химические;
- биологические;
- психофизиологические.

17.12.2014 ГОСТ 12.0.003-74 Опасные и вредные производственные факторы. Классификация. 39

Северный
Институт
Экологии и
Биологии

МФТИ
МАГУСТРО

КЛАССИФИКАЦИЯ ВРЕДНЫХ ВЕЩЕСТВ С УЧЕТОМ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ

Химические опасные и вредные производственные факторы подразделяются:

по характеру воздействия на организм человека на:

- токсические;
- раздражающие;
- сенсibilизирующие;
- канцерогенные;
- мутагенные;
- влияющие на репродуктивную функцию;

по пути проникания в организм человека на воздействующие через:

- органы дыхания;
- желудочно-кишечный тракт;
- кожные покровы и слизистые оболочки.

17.12.2014 ГОСТ 12.0.003-74 Опасные и вредные производственные факторы. Классификация. 40

Северный
Институт
Экологии и
Биологии

МФТИ
МАГУСТРО

ВРЕДНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Вредное вещество - вещество, которое при контакте с организмом человека в случае нарушения требований безопасности может вызывать производственные травмы, профессиональные заболевания или отклонения в состоянии здоровья, обнаруживаемые современными методами как в процессе работы, так и в отдаленные сроки жизни настоящего и последующих поколений

17.12.2014 ГОСТ 12.1.007-76 Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности 41

Северный
Институт
Экологии и
Биологии

МФТИ
МАГУСТРО

ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМЫЕ КОНЦЕНТРАЦИИ (ПДК) ВРЕДНЫХ ВЕЩЕСТВ

ПДК вредных веществ в воздухе рабочей зоны – концентрации, которые при ежедневной (кроме выходных дней) работе в течение 8 ч или при другой продолжительности, но не более 41 ч в неделю, в течение всего рабочего стажа не могут вызвать заболеваний или отклонений в состоянии здоровья, обнаруживаемых современными методами исследований в процессе работы или в отдаленные сроки жизни настоящего и последующего поколений

17.12.2014 ГОСТ 12.1.005-88 Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны 42

Северный **КЛАССИФИКАЦИЯ ВРЕДНЫХ ВЕЩЕСТВ ПО ОПАСНОСТИ** МФТИ

Наименование показателя	Норма для класса опасности			
	1-го	2-го	3-го	4-го
Предельно допустимая концентрация (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны, мг/куб.м	Менее 0,1	0,1-1,0	1,1-10,0	Более 10,0
Средняя смертельная доза при введении в желудок, мг/кг	Менее 15	15-150	151-5000	Более 5000
Средняя смертельная доза при нанесении на кожу, мг/кг	Менее 100	100-500	501-2500	Более 2500
Средняя смертельная концентрация в воздухе, мг/куб.м	Менее 500	500-5000	5001-50000	Более 50000
Коэффициент возможности ингаляционного отравления (КВИО)	Более 300	300-30	29-3	Менее 3
Зона острого действия	Менее 6,0	6,0-18,0	18,1-54,0	Более 54,0
Зона хронического действия	Более 10,0	10,0-5,0	4,9-2,5	Менее 2,5

17.12.2014 ГОСТ 12.1.007-76 Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности 43

Северный **ДРУГИЕ ГИГИЕНИЧЕСКИЕ НОРМАТИВЫ ВРЕДНЫХ ВЕЩЕСТВ** МФТИ

Ориентировочные безопасные уровни воздействия (ОБУВ) вредных веществ в воздухе рабочей зоны – временный расчетный норматив до утверждения ПДК.

Коэффициент возможности ингаляционного отравления (КВИО) - количественная характеристика способности химического вещества вызывать ингаляционное отравление: отношение летучести вещества (максимально достижимой концентрации в воздухе) при температуре 20° к величине его среднесмертельной концентрации для мышей.

17.12.2014 Санитарий И.В. Методы определения токсичности и опасности химических веществ – М. Медицина, 1970 – 343 с. 44

Северный **ЭФФЕКТОМЕТРИЯ ПРИ ИНГАЛЯЦИОННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ** МФТИ

Формула Габера:
 $D_{инг} = C \cdot t_{инг}$, где C – концентрация вредного вещества во вдыхаемом воздухе, $t_{инг}$ - время пребывания биообъекта в зараженной атмосфере.

Модифицированная формула Габера:
 $D_{инг} = C^n \cdot t_{инг}$, где n – определяется экспериментальным путем для конкретного вещества. Эта формула считается более правильной, но проблема в определении n .

17.12.2014 45


Северный **ОЦЕНКА ПОСЛЕДСТВИЙ ПРЕБЫВАНИЯ В ЗАГРЯЗНЕННОЙ АТМОСФЕРЕ** МФТИ

$$D_{инг}(x_1, x_2) = \int_t^{t-t_{инг}} C^n(t, x_1, x_2) \cdot dt$$

где $C(t, x_1, x_2)$ – поле концентраций вредного вещества, создаваемого источником загрязнения. Исходя из значений доз, определяющих критические вероятности допустимых и нежелательных эффектов, решение соответствующего уравнения относительно координат, в частности, дает границы зон защитных мероприятий.

17.12.2014 46

Северный **СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ. ВОПРОСЫ?** МФТИ



Лаборатория дизайна лекарственных форм
 Кречетов Сергей Петрович

17.12.2014 47