

# ЛЕКЦИЯ 1.

---

# ОСНОВЫ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ

# Структура дисциплины

---

## 8 семестр

Основы  
токсикологической химии

Биохимическая  
токсикология

- 4 контр. раб.

- 2 лаб. раб.

- **Зачет**

## 9 семестр

Аналитическая  
токсикология

- 4 контр. раб.

- 2 лаб. раб.

- Курсовая работа

- **Экзамен**

# ЛЕКЦИЯ 1

---

- Токсикологическая химия
  - Основные разделы и направления
  - Терминология
  - Классификации ядов
  - Классификации отравлений

# 1. Предмет и задачи токсикологической химии

---

Основу **токсикологической химии** составляют две естественно-научные дисциплины: **ТОКСИКОЛОГИЯ И ХИМИЯ**.

**Токсикология** (от греч. *toxikon* — яд и *logos* — учение) — наука, изучающая механизмы действия токсикантов химической природы и физических факторов на организм человека и разрабатывающая **методы** диагностики, лечения и профилактики отравлений.

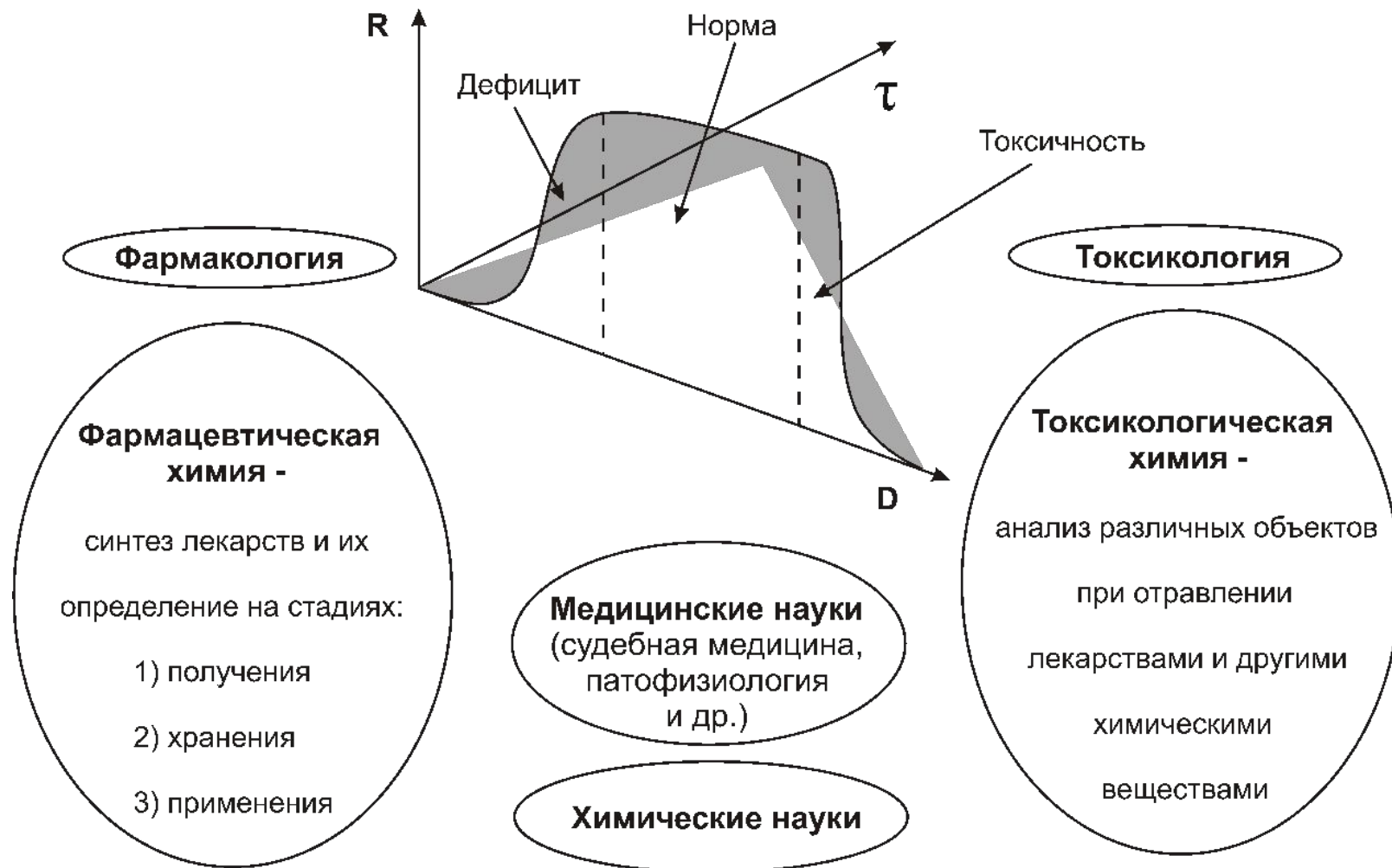
# Уровни биологической организации и применяемые методы исследования токсичности

Уровни биологической организации		Методы
Популяция		Фармако-экономические, фармако-эпидемиологические
Индивидуальный организм	Пациент	Клинические испытания
	Доброволец	Клиническая фармакология
	Экспериментальные животные	Физиологические
Ткани и органы		
Клетки		Химические
Субклеточный и молекулярный уровни		

# Токсикологическая химия

– наука о молекулярных и физиологических механизмах действия токсичных веществ и продуктов их метаболизма, химических методах их изолирования, идентификации и количественного определения в различных объектах (биологических материалах, окружающей среде - воде, воздухе, продуктах питания, лекарствах, других вещественных доказательствах отравления).

# Кривая "доза-ответ-время", демонстрирующая связь токсикологии с дисциплинами медико-биологического и химического профиля.



# Судебная химия

---

- Прикладная аналитическая химия
- Выбор объекта исследования
- Юридическая ответственность за результат анализа
- Основы биологии и материаловедения



## 2. Направления токсикологической химии

---

**1. Клинико-токсикологическое направление токсикологической химии**  
связано с вопросами оказания лечебной помощи при острых и хронических отравлениях.

# Структура организации клинико-токсикологического направления токсикологической химии в РФ



# Основы аналитической токсикологии.- Кенева-Москва: ВОЗ, 1997

---

**Государственная  
(федеральная) лаборатория**  
рассчитана на население 2 - 4  
млн человек.

## **задачи**

руководство **районным  
аналитическим центром** (на  
20-100 тыс чел) и  
**региональными  
лабораториями (1-2 млн чел),**  
проведение научных исследований  
и обучение специалистов.

# Государственная (федеральная) лаборатория

---

Выполняет любые анализы, в том числе определение следовых количеств химических веществ. Для этого в 34 лабораториях располагаются руководитель, врачи (3-6), лаборанты (10-15).

При исследованиях используют УФ- и ИК-спектрофотометрию, газовую и высокоэффективную жидкостную хроматографию, иммунохимические методы, денситометрию, хромато - масс-спектрометрию (ВЖХ-МС).


Число анализов в год превышает для ядов 1000, для спирта - 5000.




# Наркологическое направление

---

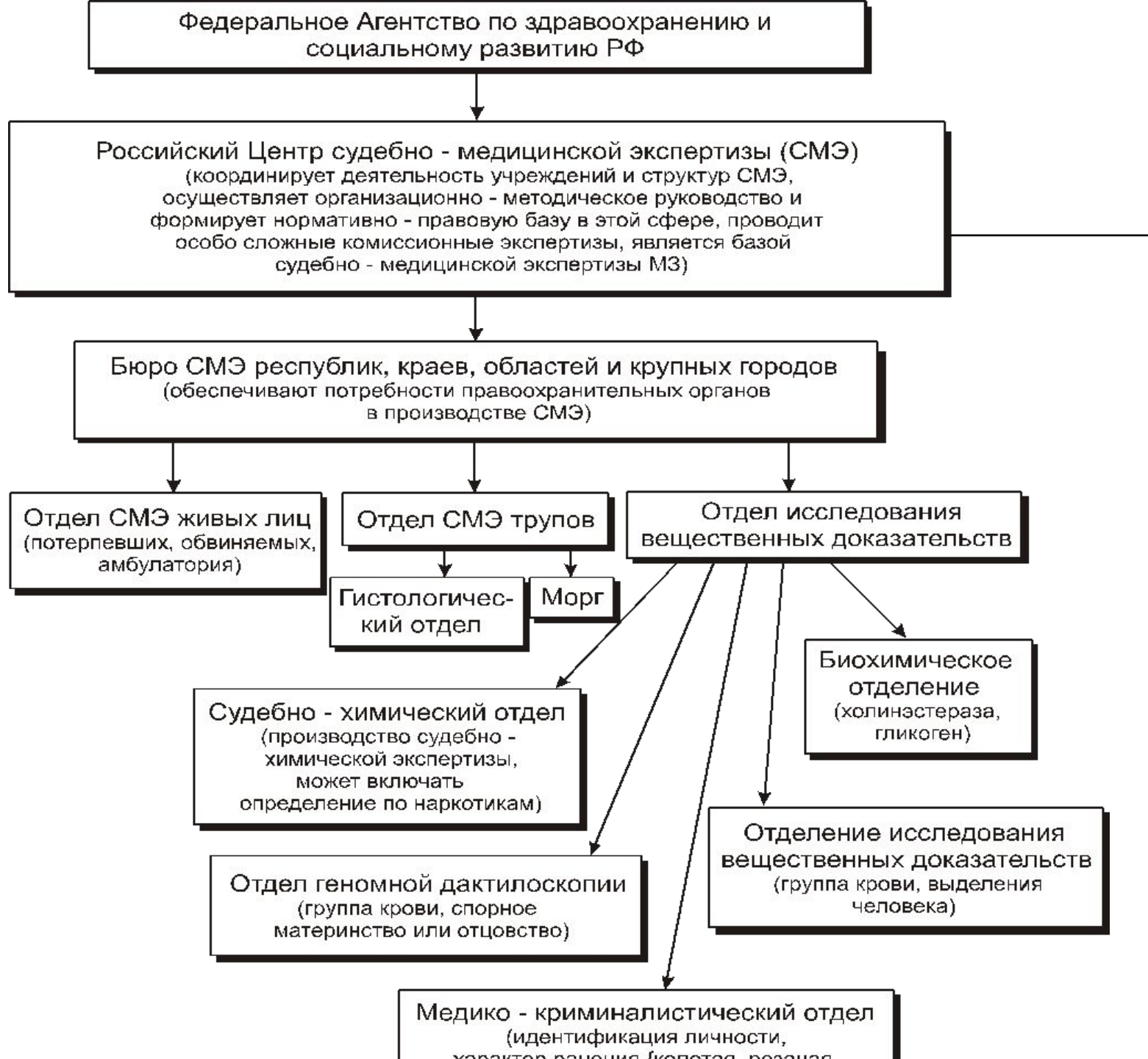
По статистике из всех анализов биожидкостей при отравлениях 73% приходится на определение наркотических веществ.

- 
- 
- **Структура организации  
наркологического  
направления  
токсикологической химии в  
РФ:**



- 
- **Структура организации судебно-медицинского направления аналитической токсикологии в РФ:**
  - **Около 60 тыс.** различных экспертных дел – 78 % СМЭ
  - **Около 500 тыс.** трупов ежегодно
  - **70-80 тыс. чел** в год умирает от отравлений (52-54 % - алкоголь и его суррогаты)





# Экотоксикологическое направление токсикологической химии рассматривает вопросы:

---

- *Биомедицинской токсикологии.*
- *Профессиональной токсикологии.*
- *Токсикологии окружающей среды.*

# Озеро Ниос

---



- 
- Геологический карман (область, бедная кислородом)
  - Mazikus суахили и означает "злой ветер".
  - Газ без цвета и запаха накапливается в таком «кармане» очень близко к земле (например, CO<sub>2</sub>).
  - 21 августа 1986 года, возможно из-за оползня, озеро Nyos испускает большое облако CO<sub>2</sub>. В результате в близлежащих селах задохнулось 1700 человек и 3500 голов скота.
  - Существуют и другие озера с похожими условиями обитания: озеро Киву Гома, Конго



---

## **3. Структура токсикологической химии как научного направления и учебной дисциплины**

**3.1. Биохимическая токсикология** изучает вопросы токсикодинамики и токсикокинетики ксенобиотиков и их метаболитов.

---

Закономерности, описывающие механизмы и скорости поступления, распределения, элиминации и экскреции, механизмы формирования токсического эффекта и биотрансформации ксенобиотиков – таков круг вопросов биохимической токсикологии.

## 3.2. Аналитическая токсикология

---

разрабатывает методы анализа для определения токсикантов в разнообразных объектах.

### **Стадии анализа:**

- Отбор пробы
- Пробоподготовка
- Изолирование
- Собственно анализ

# В результате химико-токсикологического исследования (ХТИ)

---

становится возможным:

- *идентифицировать* вещество или группу веществ, вызвавших отравление,
- провести *диагностику*,
- определить *фазу отравления*
- эффективно осуществить *детоксикацию*.



# Токсикологическое исследование – установление причины заболевания

---

- 1997 г. - профессор химического факультета Дартмутского колледжа Карен Веттерхан работала с диметилртутью  $\text{Hg}(\text{CH}_3)_2$ : опыт шел в вытяжном шкафу, на ее руках были резиновые перчатки.
- При переносе вещества из одной емкости в другую капля его попала на перчатку. По словам потерпевшей, она выбросила перчатки и забыла о происшествии.
- Через месяц проявились симптомы отравления: потеря чувствительности кожи, болезненные ощущения, затруднение речи.
- Анализы содержания ртути в волосах, крови и выделениях подтвердили подозрение в ртутном отравлении. Несмотря на интенсивную терапию, больную спасти не удалось, она скончалась через 10 месяцев.
- Липофильная природа (склонность ко взаимодействию с жирами) диметилртути позволяет, как теперь известно, этому веществу быстро проникать через резиновые оболочки и кожные покровы человека внутрь организма.

# Отравление как заболевание химической этиологии

---

требует неотложной терапии.

**NB!**

**Ненаправленный анализ**, т.е. поиск «неизвестного» яда, требует значительно большего времени, чем **направленный анализ**, базирующийся на заключении врача-токсиколога о возможной природе токсиканта.

## 4. История возникновения и развития токсикологической химии

---

- Папирус 1500 г. **до н.э.** содержит информацию о применении **для отравления опиума и соединений металлов - свинца, меди, сурьмы.**
- **Диоскорид,** служивший при дворе римского императора Нерона (**37-68 гг.**) , первым попытался классифицировать **яды, разделив их на животные, растительные и минеральные («De material medica»)**

## Средние века

---

- Маймонид (1135-1204 гг) создал трактат о лечении **отравлений при укусе насекомыми, змеями и бешеными собаками** (*Яды и их противоядия*, 1198 г.).

**Впервые была описана причина снижения биоактивности ядовитого вещества** - снижение его абсорбции в кишечнике после приема пищи - молока, масла.

# Эпоха Возрождения (14-16 вв)

---

- В период раннего Ренессанса, под видом благотворительных поставок в фонд бедняков, **Екатерина Медичи сама контролировала подготовку ядовитых смесей, скрупулезно фиксируя момент наступления токсического воздействия, эффективность комбинации токсикантов**, ответ отдельных органов (специфичность воздействия), жалобы жертв (клиническую симптоматику).

# Екатерина Медичи



«Черная королева»

# Лукреция Борджиа

---



- 1480-1519 г.г.  
(внебрачная дочь  
Родриго Борджиа  
– папы римского)

**Парацельс (1493-1541)** - врач-алхимик, успешно справился с описанием основополагающей в токсикологии зависимости **«доза-ответ»**.

---

- Детальное изучение действия различных ядов позволило сделать вывод: **все вещества яды**; нет ни одного вещества, которое не проявляло бы токсичных свойств. Только **правильно подобранная доза позволяет провести границу между лечебными и токсичными свойствами вещества**.

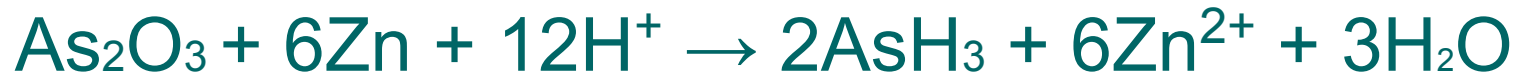


# Парацельс



- **Филип Ауреол Теофраст Бомбаст фон Гогенхайм (Гогенгейм)**
- «Химия – один из столбов, на которые должна опираться врачебная наука. Задача химии вовсе не в том, чтобы делать золото и серебро, а в том, чтобы готовить лекарства».

# Одно из первых криминалистических исследований



**М.Ж.Б. Орфила**  
(1787–1853)

- История Мари Лафарж
- обвинялась и была осуждена за отравление мужа мышьяком
- впервые на основании прямых доказательств судебной токсикологии

## XVIII в

---

- **Петр I издает Воинский устав** – судебно-медицинская и судебно-химическая экспертиза приобретает законодательный характер. Исследования после вскрытия трупов проводятся только в С.-Петербурге и Москве.
- **М.В.Ломоносов** создает первую русскую химическую лабораторию. Развитие методов анализа химических веществ.
- **Создание врачебных управ в губерниях с должностью фармацевта**, в обязанности которого входит обнаружение ядов.

## XIX В

---

- **Российский ученый Нелюбин А.П.** разрабатывает методы минерализации при определении металлических ядов, обнаружения мышьяка восстановлением его до летучего гидрида (арсина). Издал руководство «Общая и частная судебно-медицинская и полицейская химия».
- **Российский ученый Иовский А.А.** издает «Руководство к распознаванию ядов, противоядий и важнейшему определению первых как в организме, так и вне ононого посредством химических средств, названных реактивами».

- 
- **Российский ученый Драгендорф Г.** Издал «Судебно-химическое открытие ядов», выделил судебную химию как самостоятельную дисциплину.
  - **Российский ученый Трапп Ю.К.** выпускает работу «Наставление к судебно-химическому исследованию».

- **Российский ученый Зинин Н.Н.** опубликовал описание разработанных им методик определения недоброкачества вин, примесей в китайском чае.
- **Знаменитый создатель Периодической системы элементов Менделеев Д.И.** выполнял химические экспертизы для судебно-следственных органов, **был членом высшей судебно-экспертной комиссии России – Медицинского совета.**

## XX в.

Широкое использование "доступных"  
лекарств привело к многочисленным  
случаям отравлений. Особенная  
опасность – фальсификаты лекарств.

- Отравление неконтролируемыми БАДами
- Появляются случаи отравлений, связанные с использованием пищевых добавок, например, химических веществ для консервации пищевых продуктов.

- В США в 1938 г. происходит массовое отравление при приёме сульфаниламидных препаратов. Это явилось стимулом для создания **Food and Drug Administration (FDA)**.
- В 1947 г. выходит **закон о необходимости проверки на безопасность пестицидов**. Поводом для этого послужило неправильное **использование пестицидов в сельском хозяйстве США**, что привело к массовым отравлениям.
- В 1958 г. появляются законы, касающиеся тех **химических соединений, канцерогенность которых доказана в испытаниях на лабораторных животных**. Запрет на включение их в состав продовольственных товаров.



- **Создание в СССР Государственного научно-исследовательского института судебной медицины**, на базе которого разработаны многочисленные методики (определение ртути в биоматериалах, изолирование алкалоидов экстракцией в кислые водные среды, определение производных фенотиазина и многие др.)
- **Создание кафедр судебной химии** в Петербурге (Петрограде), Перми, Харькове, Москве и других городах.
- **Издание учебников:** «Судебная химия» - А.В.Степанов (1951), М.Д. Швайкова (1959, 1965, 1975), «Токсикологическая химия» (1987) – В.Ф. Крамаренко (Украина).

В настоящее время в мире выпускается более 120 журналов, публикующих материалы по токсикологии и смежным с ней дисциплинам.

- «Archiv fur Toxikologie», начал выпускаться в Европе в 1930 г.
- «Toxicology and Applied Pharmacology» начал издаваться в середине XX в.
- Международная ассоциация судебных токсикологов (TIAFT) издает журнал «Bulletin of the International association of forensic toxicologists».
- В России издаются три специализированных журнала «Судебно-медицинская экспертиза» и «Фармакология и токсикология», «Судебно-медицинская и экспертная практика».

o googl


***NLM*** –

**National Library of Medicine**  
**(USA)**

o **PubMed**

o **MedLine**

o **ToxNet !!!!!**



# Характеристика ядов. Токсичные дозы.

---

**Термины и определения:**

# Интоксикация (отравление)

---

(*intoxicatio*; ин- + греч. *toxikon* яд)

**патологическое состояние,  
вызванное общим действием на  
организм токсических веществ  
эндогенного или экзогенного  
происхождения.**

# Яд


вещество, вызывающее отравление или смерть при попадании в организм в малом количестве.

К ядам могут быть отнесены не только химические соединения, но и другие материалы различной природы, например, асбестовые волокна, шерсть животных, зоотоксины, различные микроорганизмы

# ТИПЫ токсичных агентов

---

- Химические вещества
  - неорганические
  - органические
- Биологические токсины
  - вирусы
  - бактерии
  - яды растений и животных
- Физические факторы
  - электромагнитное излучение
  - ионизирующая радиация

- 
- **Токсин** - вещество бактериального, растительного или **ЖИВОТНОГО** происхождения, способное при попадании в организм человека или животных вызывать заболевание или их гибель.



# ТОКСИНЫ



# ТОКСИНЫ

---



# Толерантность

(лат. tolerantia способность переносить, терпеливость; переносимость)

---

способность организма переносить воздействие яда без развития токсического эффекта.

**Таким образом, толерантность проявляется как снижение реакции организма на действие токсического вещества по сравнению с предыдущим воздействием.**

# Токсичность

---

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

# Кумуляция

(лат. ~~sumulo, simulatum~~ складывать, накоплять)

накопление биологически активного вещества (материальная кумуляция) или вызываемых им эффектов (функциональная кумуляция) при повторных воздействиях ядов.

Кумуляция характерна для соединений ртути, мышьяка, многих алкалоидов (например, атропина), сердечных гликозидов, сульфаниламидов.

# Типы токсических доз и концентраций

---

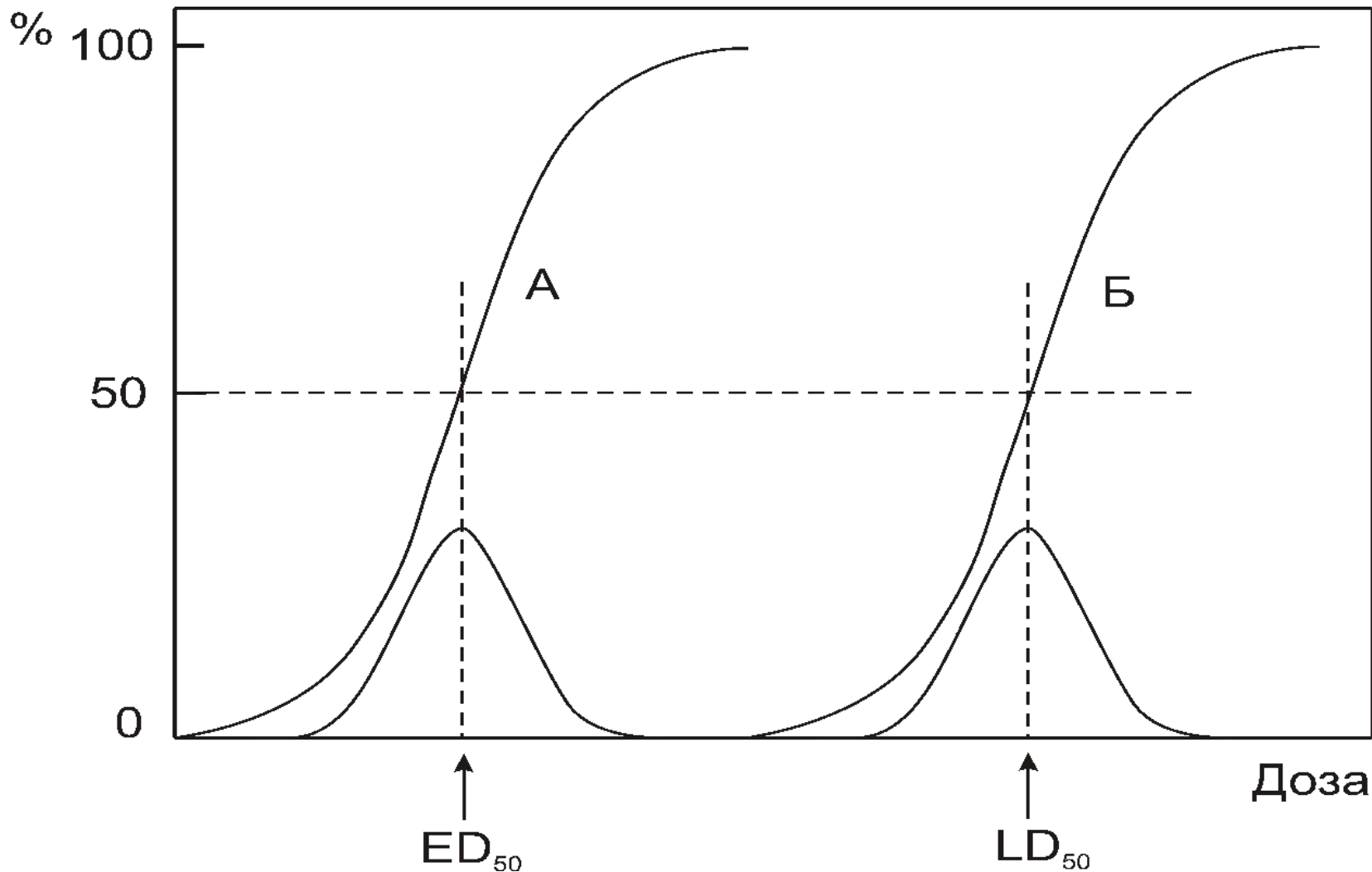
**Доза токсическая** - доза, вызывающая в организме патологические изменения, не приводящие к смертельному исходу. Токсические дозы занимают диапазон доз от минимальной токсической до минимальной смертельной.

- **Доза токсическая минимальная** - это пороговая доза в отношении эффекта, выходящего за пределы нормальных физиологических реакций.
- **Доза смертельная минимальная** - доза, вызывающая за фиксированный период времени гибель единичных, наиболее чувствительных подопытных животных; **принимается за нижний предел дозы смертельной (МЛД).**

- **Доза смертельная абсолютная** - доза, вызывающая за фиксированный период времени гибель не менее, чем 99% подопытных животных ( $LD_{100}$ ).
- **Доза смертельная средняя** - доза, вызывающая за фиксированный период времени гибель 50% подопытных животных ( $LD_{50}$ ).



Кривые «Доза ЛС - ответ в популяции, %»  
(интегральные и дифференциальные), А –  
фармакологический ответ, Б – токсический  
ответ.



# Степень токсичности вещества зависит от многих факторов:

---

- **аллотропной модификации** (например, желтый и красный фосфор);
- **степени окисления** элементов (ртуть(I) в каломели  $\text{Hg}_2\text{Cl}_2$  и ртуть(II) в сулеме  $\text{HgCl}_2$ ), фазового состояния (жидкая ртуть и ртутные пары);
- **степени дисперсности** (силикагель  $\text{SiO}_2$  в виде высокодисперсного порошка, тальк);
- **растворимости** вещества и способности его диссоциировать с образованием ионных форм элементов (малорастворимый сульфат бария и хорошо растворимый бария хлорид; молекулярный тетраэтилсвинец и катионы свинца в жидких средах организма).

# Значения ЛД<sub>50</sub> при остром токсическом воздействии некоторых распространенных химических агентов

Токсический агент	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг
Этанол	10 000
Хлорид натрия	4 000
Сульфат железа	1 500
Морфина сульфат	900
Фенобарбитал натрия	150
Стрихнина сульфат	2
Никотин	1
D - тубокурарин	0,5
Гемихолин -3	0,2
Диоксин (TCDD)	0,001
Ботулиновый токсин	0,00001

- При внутривенном, внутримышечном, подкожном и пероральном введении, а также при накожной аппликации токсичные дозы имеют размерность мг/кг, мкг/кг, **моль/кг**. Но только последний способ соответствует международной системе единиц измерения СИ и однозначно отражает токсичную дозу, так как учитывает значение молярной массы токсичного вещества ( $n = m/M$ ).

- Для **токсичных газов, паров и аэрозолей** доза может быть представлена в виде объемных \_\_\_\_\_ концентраций- мг/л, мг/м<sup>3</sup>, моль/м<sup>3</sup>. Только последний способ является системным, позволяющим сравнивать токсичности различных веществ. Иногда используют так называемые миллионные доли, выраженные в частях на миллион [ч/млн, parts per million] или в сантиметрах кубических на метр кубический [см<sup>3</sup>/м<sup>3</sup>]).

- При представлении результатов определения токсичности необходимо указывать продолжительность ингаляции и время гибели.

Например, **при ингаляции в течение 4 часов 50% особей погибло через 48 часов** после прекращения воздействия токсиканта.

Количественной характеристикой токсичности при ингаляционном действии вещества является также произведение концентрации на длительность экспозиции ( $C \cdot t$ ).

- В некоторых странах широко используется термин **«допустимое суточное поглощение»** (acceptable daily intake - ADI), который позволяет оценить суточную дозу поглощаемого химического вещества, не представляющую ощутимого риска в течение жизни человека.

Значения ADI представляют в мг/кг массы тела в сутки для многих пестицидов и пищевых добавок, которые попадают в организм человека с пищей. Например, фирма «Кока-кола» дает информацию о величинах ADI некоторых компонентов, содержащихся в производимых напитках.

- Степень токсичности вещества характеризуется также **предельно допустимой концентрацией (ПДК)**. ПДК - это наибольшая концентрация вредного вещества в объектах окружающей среды, которая в условиях постоянного воздействия на организм или в отдаленные сроки после него не вызывает у человека каких-либо заболеваний или отклонений в состоянии здоровья.



## 5.3.Классификация токсикантов

---

### **Практическая классификация:**

- промышленные яды
- пестициды
- лекарственные средства
- бытовые химикалии
- биологические растительные и животные яды
- боевые отравляющие вещества

# Гигиеническая классификация

<b>Показатель токсичности</b>	<b>Чрезвычайно токсичные</b>	<b>Высоко-токсичные</b>	<b>Умеренно токсичные</b>	<b>Мало-токсичные</b>
ПДК в воздухе рабочей зоны, мг/м <sup>3</sup>	<b>&lt; 0.1</b>	<b>0.1 - 1</b>	<b>1.1 - 10</b>	<b>&gt; 10</b>
ЛД <sub>50</sub> при введении в желудок, мг/кг	<b>&lt; 15</b>	<b>15-150</b>	<b>151 - 5 000</b>	<b>&gt; 5 000</b>
Средняя смертельная концентрация в воздухе, мг/м <sup>3</sup>	<b>&lt; 500</b>	<b>500 - 5000</b>	<b>5001 - 50 000</b>	<b>&gt; 50 000</b>

# Патофизиологическая классификация ядов

<b>Токсичные вещества</b>	<b>Физиологические особенности их действия</b>
Фосфорорганические инсектициды (хлорофос, карбофос и др.), никотин, анабазин; боевые отравляющие вещества - БОВ (зарин и др.).	Нервно-паралитическое действие (бронхоспазм, удушье, судороги и параличи).
Дихлорэтан, гексахлоран; БОВ (иприт, люизит); уксусная эссенция, мышьяк и его соединения, сулема, пары металлической ртути.	Кожно-резорбтивное действие (местные воспалительные и некротические изменения в сочетании с общетоксическими резорбтивными явлениями).

# Классификация ядов по «избирательной» токсичности

Токсичные вещества	Органы (ткани) - мишени
Соединения тяжелых металлов, этиленгликоль, щавелевая кислота и др.	«Почечные» яды. Нефротоксическое действие - токсическая нефропатия.
Анилин и его производные; летучие гидриды р-элементов (арсин, фосфин и др.), нитриты.	«Кровяные» яды Гематотоксическое действие — гемолиз, метгемоглобинемия
Концентрированные кислоты и щелочи; соединения тяжелых металлов и др.	«Желудочно-кишечные» яды Гастроэнтеротоксическое действие — токсический гастроэнтерит.

# Типы классификаций токсикантов

---

## 1. По происхождению

### 1.1 Токсиканты естественного происхождения

#### 1.1.1. Биологического происхождения

##### 1.1.1.1. Бактериальные токсины

##### 1.1.1.2. Растительные яды

##### 1.1.1.3. Яды животного происхождения

#### 1.1.2. Неорганические соединения

#### 1.1.3. Органические соединения

небиологического происхождения

### 1.2. Синтетические токсиканты

# Типы классификаций токсикантов

---

## 2. По способу использования человеком

- 2.1. Ингредиенты химического синтеза и специальных видов производств
- 2.2. Пестициды
- 2.3. Лекарства и пищевые добавки
- 2.4. Косметика
- 2.5. Топлива и масла
- 2.6. Растворители, красители, клеи
- 2.7. Побочные продукты химического синтеза, примеси и отходы

# Типы классификаций токсикантов

---

## 3. По условиям воздействия

- 3.1. Загрязнители окружающей среды (воздуха, воды, почвы, продовольствия)
- 3.2. Профессиональные (производственные) токсиканты
- 3.3. Бытовые токсиканты
- 3.4. Вредные привычки и пристрастия (табак, алкоголь, наркотические средства, лекарства и т. д.)
- 3.5. Поражающие факторы при специальных условиях воздействия
  - 3.5.1. Аварийного и катастрофического происхождения
  - 3.5.2. Боевые отравляющие вещества и диверсионные агенты.

# Источники и эффекты некоторых неорганических токсикантов – загрязнителей воздуха

Токсиканты-поллютанты	Источники поступления в окружающую среду	Эффекты
Оксиды серы	Продукты горения угля и нефти	Основные компоненты кислотных дождей; поражение легких Фотохимические процессы в атмосфере; кислотные дожди; поражение легких
Окислы азота	Автомобильный транспорт; теплоэлектростанции	
Монооксид углерода	Автомобильный транспорт; продукты горения	Нарушение кислородтранспортных свойств крови Фотохимические процессы в атмосфере; поражение легких Асбестоз; рак легких
Озон	Автомобильный транспорт	
Асбест	Добыча;	



## Боевые отравляющие вещества (БОВ)

---

Первая мировая война – применено около 130 тысяч тонн высокотоксичных соединений примерно 40 наименований.

Вторая мировая война – химическое оружие применяли крайне ограничено.

Примеры БОВ: фосген, иприт, люизит, зарин, CS и др.

В 1993 году в Париже принята «Конвенция о запрещении применения, разработки и накопления химического оружия». Конвенцию подписали более 150 государств. В ближайшие годы запасы химического оружия на планете должны быть уничтожены.

## 6. Классификация отравлений

---

В развитых странах спектр острых отравлений выглядит примерно одинаковым.

Преобладают отравления:

- психотропными средствами
- нестероидными противовоспалительными средствами
- препаратами бытовой химии.

## Установлены 10 групп соединений, наиболее опасных по своим последствиям отравлений:

---

1. антидепрессанты,
2. анальгетики,
3. седативно-гипнотические средства,
4. уличные наркогены,
5. средства сердечно-сосудистого действия,
6. алкоголи,
7. токсичные дымы,
8. токсичные газы,
9. химические реагенты,
10. средства для лечения бронхиальной астмы.

## 6.1. Классификация в соответствии со способом отравления

---

### Этиопатогенетический подход:

- **случайные** (авария на производстве, алкогольная или наркотическая интоксикация, передозировка лекарственных средств),
- **преднамеренные** (криминальные с целью убийства или создания беспомощного состояния; суицидальные, «полицейские» - например, с применением слезоточивого газа, боевые, например, при применении химического оружия),
- **производственные,**
- **бытовые.**

# По способу введения яда в организм

---

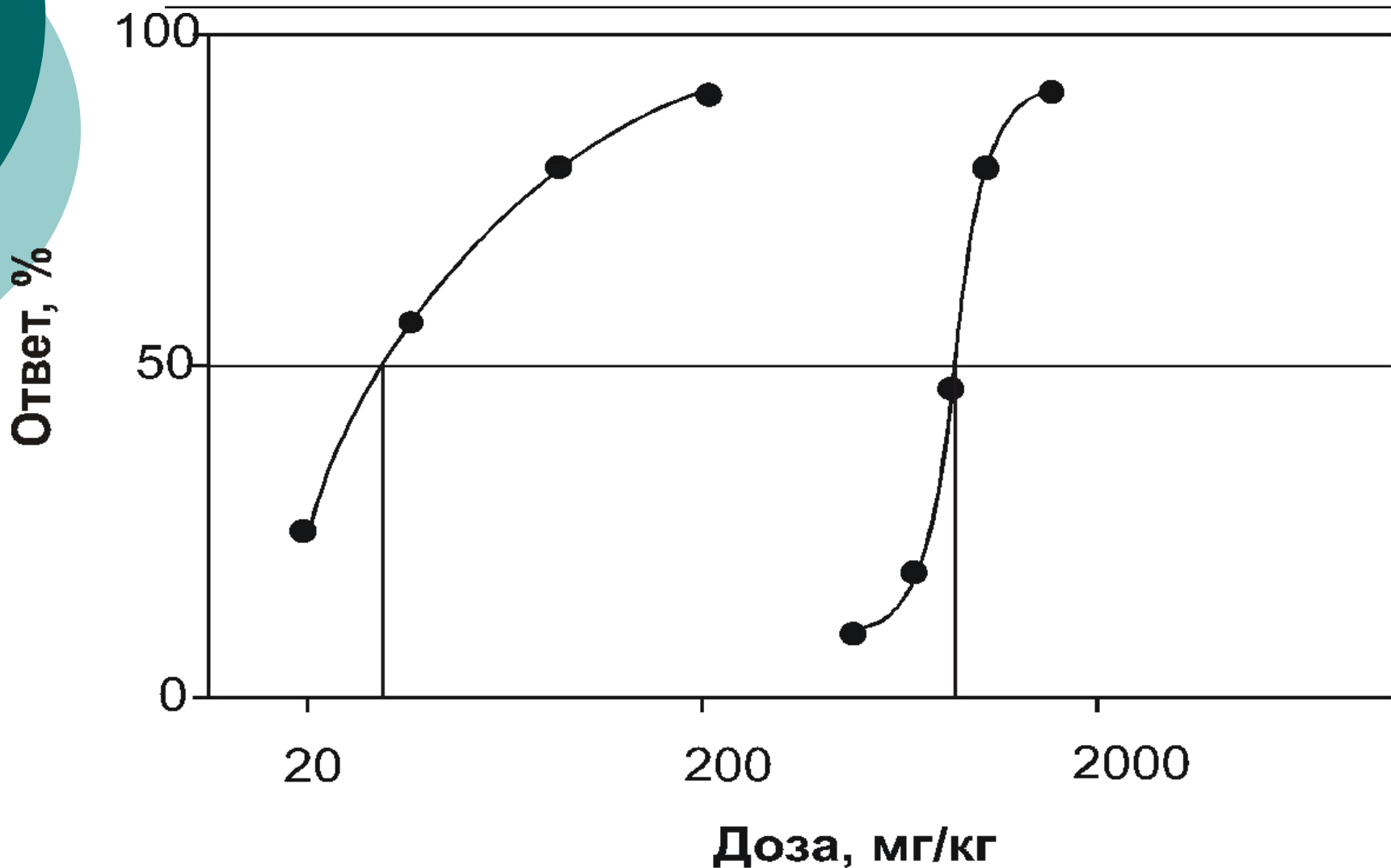
- пероральные,
- ингаляционные,
- перкутантные (чрезкожные)
- инъекционные отравления
- полостные

# Клиническая классификация отравлений

---

- **острое (однократное)** воздействие длится менее 24 часов , как правило, в течение от 1 до 4-х часов),
- **подострое** (повторное введение токсического вещества в интервале до 1 месяца)
- **субхроническое** (повторное введение токсического вещества в интервале от 1 месяца до 3-х)
- **хроническое** (повторное введение токсического вещества в интервале – более 3-х месяцев)

# Сравнение ЛД<sub>50</sub> при исследовании хронической (А- время наблюдения 14 сут) и острой (В- время наблюдения 24 ч) токсичности индометацина



# Стадии (периоды) отравлени:

---

- **Скрытый период** (отсутствие соответствующих симптомов)
- **Токсикогенный период** (от первых клинических симптомов до окончательной элиминации яда из организма)
- **Соматогенный период** (возникновение органных и полиорганных повреждений после элиминации яда из организма)
- **Восстановительный период** (достигает 2-х лет и более с сохранением остаточных признаков повреждений)



