

Введение в ТОКСИКОЛОГИЮ



Poison (англ.)



Яд, отравы



Токсикология – наука о ядах

Химическая война



22 апреля 1915 в 17 часов со стороны немецких позиций севернее бельгийского города Ипр на фронте появился серо-зеленый туман, накрывший через несколько минут опорные пункты французских войск.

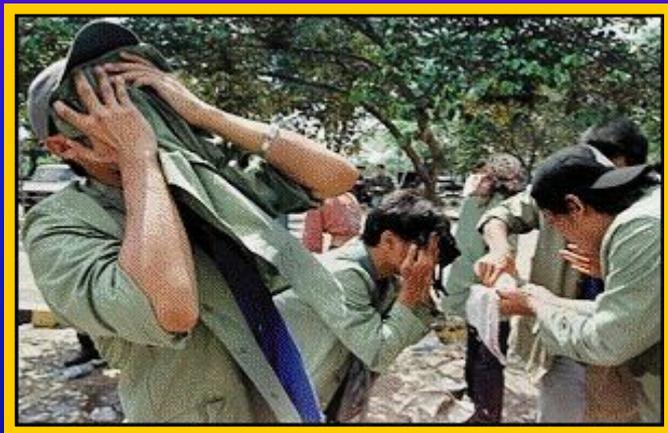
Всего в течении 5 минут немцы выпустили из баллонов примерно 130 тонн хлора. В результате газовой атаки было поражено 15 000 человек, из которых 5 000 погибли в течение следующих 1-2 суток.

Именно это химическое нападение принято считать началом химической войны XX века.

В ходе I мировой войны применено 130 000 т 40 видов ОВ
1 300 000 человек получили поражения,
более 100 000 человек погибли

Химические аварии

в России, как и в США более 20 000 химически опасных объектов

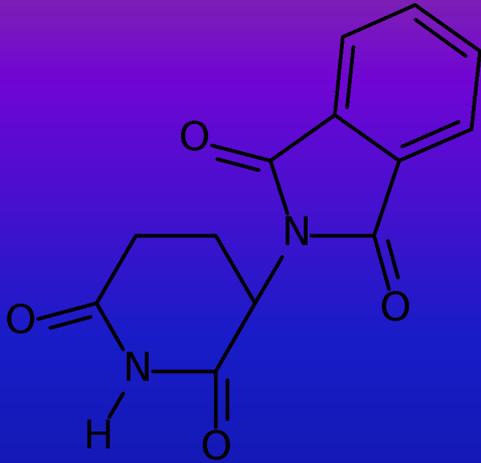


Химическое соединение	Число пораженных	Место и время
Аммиак	55	Картахена, Колумбия, 1977
Сернистый ангидрид	100	Балтимор, США, 1978
Сероводород	37	Чикаго, США, 1978
Метилизоцианат	202 500	Бхопал, Индия, 1984

Химический терроризм

1 грамма вещества достаточно чтобы вызвать гибель
(расчитано для идеальных условий)

Вещество	Источник	Количество людей
Ботулотоксин	Бактерии	≈ 24 000 000
Тетанотоксин	Бактерии	≈ 7 000 000
Рицин	Растения	≈ 2 400
Зарин	Синтетический	≈ 25
Цианид натрия	Синтетический	1



Применение в 60-х годах
XX века в Европе и Австралии
беременными женщинами
«абсолютно безвредного»
талидомида в качестве
седативного средства,
приводило к развитию
фекомелии.

Было зарегистрировано
более 10 000 случаев
рождения так называемых
«ластоногих младенцев».

Сводные данные Санкт-Петербургского бюро судебной экспертизы о количестве умерших от острых отравлений

Отравления	Годы			
	1997	1998	1999	2000
Этанолом и его суррогатами	762	917	1096	1171
Органическими растворителями и техническими жидкостями	*	*	91	100
Лекарственными препаратами (включая снотворные и психотропные)	160	126	173	307
Наркотиками	56	90	227	391
Неизвестным ядом	79	169	421	443
Прочие	426	495	307	243
Всего отравлений	1483	1797	2315	2655

Проблема стремительной химизации всех сфер деятельности человека

Начало XIX века – известно 80 синтетических агентов
(справочник Гмелина)

Начало XX века – известно 100 000 соединений
(справочник Бейльштейна – 4 тома)

Конец XX века – известно 10 000 000 соединений
(справочник Бейльштейна – 240 томов)

XXI век – ежегодно синтезируется около
500 000 – 700 000 новых веществ

~ 15 миллионов веществ

~ 1-2 тысяч новых веществ синтезируется в мире каждый день

~ 40-70 тысяч веществ воздействует на человека ежедневно

Классификация веществ

1. По происхождению

А. Естественного

1). Небиологического

- Неорганические
- Органические

2). Биологического

- Яды животных
- Яды растений
- Бактериальные токсины

Б. Искусственного

2. По способу использования человеком

1). Компоненты хим. синтеза и производства

3). Лекарства и пищевые добавки

5). Растворители, красители, клеи

7). Побочные продукты, примеси и отходы

2). Пестициды

4). Косметика

6). Топлива и масла

3. По условиям воздействия

1). Профессиональные токсиканты

3). Вредные привычки и пристрастия

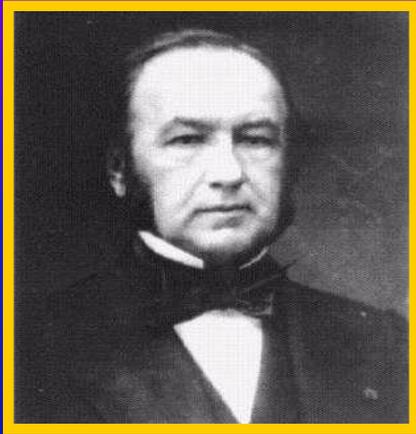
5). Поражающие факторы спец. условий

- Аварии и катастрофы
- Боевые отравляющие вещества и диверсионные яды

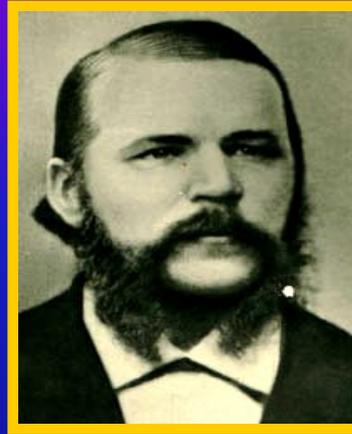
2). Бытовые токсиканты

4). Загрязнители окружающей среды

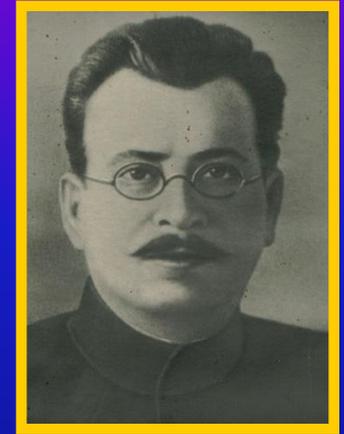
Ученые в токсикологии



Клод Бернар,
1860



Е.В. Пеликан,
1878



Н.П. Кравков,
1911

А.П. Доброславин, Г.В. Хлопин, Б.К. Леонардов, С.В. Аничков,
Н.В. Лазарев, Н.Н. Савицкий, Н.В. Саватеев,
С.Н. Голиков, Л.А. Тиунов, Г.А. Софронов, С.А. Куценко

Токсикология

фундаментальная наука, изучающая токсичность химических веществ и токсические процессы, развивающиеся в биосистемах.

Токсичность

свойство всех веществ, действуя на организм в определенных дозах, нарушать дееспособность, вызывать заболевания и даже смерть .

Токсический процесс -

формирование и развитие реакций биосистемы на действие токсиканта, приводящее к ее повреждению (т.е. нарушению ее функций, жизнеспособности) или гибели.

Проявления токсического процесса -

внешние признаки токсического процесса, регистрируемые на различных уровнях организации биосистемы:

- клеточном;
- органном;
- организменном;
- популяционном.

Токсический процесс на уровне клетки (цитотоксичность) проявляется: -

- обратимыми структурно-функциональными изменениями клетки (изменение формы, размера, сродства к красителям, подвижности, количества органелл и пр.);
- преждевременной гибелью клетки (некроз, апоптоз);
- мутациями (генотоксичность).

Токсический процесс на уровне органа (органотоксичность) или системы проявляется –

- функциональными реакциями (миоз, тахикардия, гипотония, лейкоцитоз и пр.);
- заболеваниями органа (токсический гепатит, цирроз печени, гастрит, дистрофия и др.)
- неопластическими процессами.

Токсический процесс на уровне целостного организма проявляется:

- ★ Интоксикации (отравления) – болезни химической этиологии (острые, подострые, хронические; легкие, средней степени, тяжелые, смертельные)
- ★ Транзиторные токсические реакции – быстро проходящие, не угрожающие здоровью состояния, сопровождающиеся временным нарушением дееспособности (раздражение слизистых, седативно-наркотическое действие);
- ★ Аллобиотические состояния – наступающее при воздействии химического фактора изменение реактивности организма к другим факторам: инфекционным, химическим, лучевым, психически нагрузкам (иммуносупрессия, алергизация, фотосенсибилизация, толерантность, астения, преморбид);
- ★ Специальные токсические процессы – беспороговые эффекты (канцерогенез, тератогенез и пр.)

Токсический процесс на уровне популяции (экоотоксичность) проявляется –

- **ростом заболеваемости, смертности, уменьшением рождаемости, ростом числа врожденных дефектов;**
- **нарушением демографических характеристик популяции (соотношение полов, возрастов и пр.)**
- **падением средней продолжительности жизни членов популяции, их культурной деградацией.**

Яд -

любое химическое вещество, способное при взаимодействии с организмом вызвать заболевание (интоксикацию) или его гибель.

Токсикант-

любое химическое вещество, вызывающее формирование различных форм токсического процесса на различных уровнях организации биосистемы.

Ксенобиотик-

чужеродное (не участвующее в пластическом и энергетическом обмене организма) вещество, попавшее во внутренние среды организма.

Отравляющее вещество-

химический агент, предназначенный для применения в качестве химического оружия в ходе ведения боевых действий.

Структура токсикологии

Объект воздействия химических веществ:

Растения – фитотоксикология

Животные – зоотоксикология, ветеринарная токсикология

Человек – медицинская токсикология

Направления токсикологии:

Профилактическая токсикология

Клиническая токсикология

Экспериментальная токсикология

Виды токсикологии:

Промышленная токсикология

Сельскохозяйственная токсикология

Коммунальная токсикология

Токсикология окружающей среды

Токсикология специальных видов деятельности

(военная токсикология)

Цель медицинской токсикологии:

непрерывное совершенствование системы мероприятий, средств и методов, обеспечивающих сохранение жизни, здоровья и профессиональной работоспособности отдельного человека, коллективов и населения в целом в условиях повседневного контакта с химическими веществами и при чрезвычайных ситуациях

Задачи токсикологии:

1. Определение количественных характеристик токсичности и опасности вещества - токсикометрия
2. Изучение процессов, происходящих с веществом при прохождении его через организм (резорбция, распределение, метаболизм, выделение и пр.) – токсикокинетика
3. Изучение процессов, происходящих с организмом при воздействии на него токсиканта (проявления, механизм токсического действия, патогенез, формы токсических процессов) – токсикодинамика
4. Изучение факторов, влияющих на токсичность (особенности организма, особенности вещества, условий окружающей среды и др.)

Отравляющие и высокотоксичные вещества (ОВТВ):

1. Отравляющие вещества (ОВ) и токсины;
2. Сильнодействующие ядовитые вещества (СДЯВ, ТХВ, АОХВ);
3. Пестициды и фитотоксиканты боевого применения;
4. Диверсионные яды;
5. Военно-профессиональные вещества.

Химическое оружие –

вид оружия массового поражения, поражающее действие которого основано на использовании боевых токсичных химических веществ (БТХВ).

К БТХВ относятся:

- ★ **отравляющие вещества (ОВ);**
- ★ **аксины;**
- ★ **фитотоксиканты боевого применения.**

Токсикометрия

В зависимости от дозы любое вещество может оказаться вредным для организма как при местном, так и при резорбтивном действии

Таблица 1. Зависимость между концентрацией формальдегида во вдыхаемом воздухе и выраженностью токсического процесса

Концентрация (см ³ /м ³ - ppm)	Клинические проявления
0,01 - 0,05	Раздражение глаз
0,05 - 1,00	Непереносимый запах
0,05 - 3,00	Раздражение верхних дыхательных путей
3,00 - 10,00	Сильное раздражение слизистой дыхательных путей
10,00 - 30,00	Раздражение глубоких дыхательных путей
50,00 - 100,00	Воспалительный процесс в легких; токсический отек

Таблица 2. Зависимость между концентрацией этанола в крови и выраженностью токсического процесса

Концентрация мг/100 мл	Клинические проявления
20 - 99	Изменение настроения; прогрессирующее нарушение координации движений, сенсорных функций; изменение поведения
100 - 199	Выраженные нарушения мышления; увеличение времени реакции на внешние раздражители; атаксия
200 - 299	Тошнота; рвота; выраженная атаксия
300 - 399	Гипотермия; дизартрия; амнезия; I стадия анестезии
400 - 700	Кома; угнетение дыхания; смерть

**Токсичность – свойство веществ,
которое можно измерить**

**Измерение токсичности -
определение КОЛИЧЕСТВА вещества,
действуя в котором, оно вызывает
различные формы токсического процесса.
Чем в меньшем количестве вещество
вызывает токсический процесс, тем оно
токсичнее.**

Токсикометрия -

раздел токсикологии, в рамках которого количественно оценивается токсичность и опасность веществ.

1933 г. - Н.С.Правдин, термин «Токсометрия»

Определение токсичности веществ осуществляется в экспериментах на разных видах лабораторных животных, математически переносится для человека и уточняется в условиях клиники, в популяционных исследованиях.

Внесли вклад:

Н.В. Лазарев, Н.С. Правдин,
С.Д. Заугольников, Н.Ф. Измеров, и др.

Для обозначения количества вещества, действующего на биологический объект, используют понятие «доза».

Токсическая доза (D) –

количество вещества, попавшее во внутренние среды организма (в/ж, ч/к, в/в, в/м) и вызвавшее токсический эффект.

Токсическая доза (D) выражается в единицах массы вещества на единицу массы организма :

мкг/кг; мг/кг; г/кг; Моль/кг; г/чел

Токсическая концентрация (С) –

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

Токсическая концентрация (С) выражается в единицах массы или объема токсиканта на единицу объема среды (воздух, вода) -

мг/л; г/м³; см³/м³; р.р.т. (части на миллион)

или на единицу массы среды (почвы, продовольствия) –

мг/кг; г/кг.

При расчете токсических доз веществ (**W**), действующих в виде пара, газа или аэрозоля учитывают не только токсическую концентрацию (**C**), но и время пребывания человека в зараженной атмосфере (**t**).

$$W = C \cdot t \quad (\text{мг} \cdot \text{мин} / \text{м}^3),$$

где **W** – токсодоза при ингаляции

формула нобелевского лауреата

Фрица Габера

(1915г. Германия, ОВ)



**Fritz Haber and
Albert Einstein**

При расчете токсодозы допускается, что одинаковый эффект наблюдается как при кратковременном действии токсиканта в высокой концентрации, так и при продолжительной аппликации малых концентраций вещества, то есть

$$C \cdot t = \text{const}$$

(справедливо для веществ, обладающих способностью к кумуляции)

В токсикологии чрезвычайных ситуаций различают следующие токсические дозы (D) и концентрации (C) ::

- ◆ эффективные
- ◆ смертельные
- ◆ выводящие из строя (непереносимые)
- ◆ пороговые

ED – эффективная доза (от англ. Effective Dose) – количество токсиканта, вызывающее при попадании в организм определенный токсический эффект (судороги, кардиотоксический, гепатотоксический, нефротоксический и пр.).

ED_{50} – среднеэффективная доза (медианная)

EC_{50} – среднеэффективная концентрация (медианная)

Цифровой индекс – вероятность наблюдения эффекта в процентах, может иметь значение от 0 до 100.

LD – смертельная доза (от англ. Lethal Dose) –
количество токсиканта, вызывающее при
попадании в организм смертельный исход.

LD_{50} – среднесмертельная (медианная) доза

LC_{50} – среднесмертельная (медианная) концентрация

LCt_{50} – среднесмертельная (медианная) доза при
ингаляции

ID – выводящая из строя доза (от англ. Incapacitating Dose) –
количество токсиканта, вызывающее при
попадании в организм выход из строя
определенного процента пораженных как временно,
так и со смертельным исходом.

ID_{50} – средняя выводящая из строя доза

IC_{50} – средняя выводящая из строя
концентрация

рD – пороговая доза (от англ. Primary Dose) – количество токсиканта, вызывающее при попадании в организм начальные признаки действия вещества

$рD_{50}$ – средняя пороговая (медианная) доза

$рC_{50}$ – средняя пороговая (медианная) концентрация

Lim D – пороговая доза (от лат. Limen – порог)

Lim C – пороговая концентрация

Дозы

Название дозы	Обозначение дозы при путях поступления		Эффект
	в/ж, ч/к, в/м, в/в	Ингаляционно	
Среднеэффективная доза	ED ₅₀	ECt ₅₀	Токсический эффект у 50% пораженных
Среднесмертельная доза	LD ₅₀	LCt ₅₀	Гибель у 50% пораженных
Средняя выводящая из строя доза	ID ₅₀	ICt ₅₀	Выход из строя 50% пораженных
Пороговая доза	pD ₅₀	pCt ₅₀	Начальные симптомы у 50% пораженных
Предельно допустимая концентрация (количество)	ПДК	ПДК	Отсутствие эффектов поражения
Максимально допустимая концентрация (количество)	МДК	МДК	Отсутствие эффекта поражения при кратковременном воздействии (аварийный регламент)

Факторы, влияющие на токсичность ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

1. Видовые различия

2. Внутривидовые различия

- пол
- возраст
- состояние организма
- индивидуальная чувствительность

3. Условия среды

- температура
- давление
- влажность
- вибрация и пр.

4. Путь введения токсиканта

- в/венный
- в/мышечный
- в/желудочный
- ингаляционный
- ч/кожный
- ч/слизистые оболочки
- ч/раневые и ожоговые поверхности

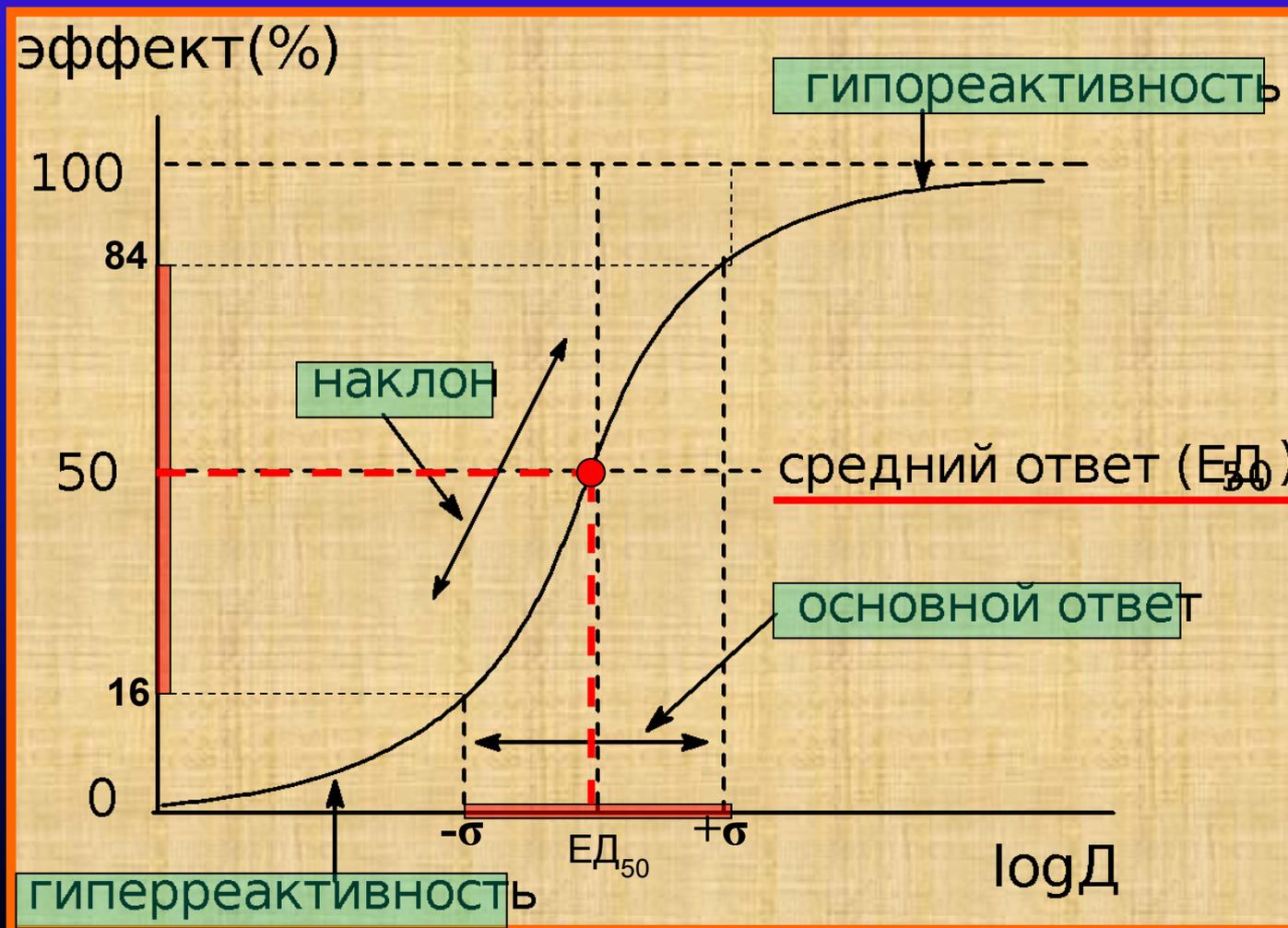
Токсичность ФОВ

при различных путях проникновения в организм

ФОВ	Внутривенно LD ₅₀ , мг/кг	Ингаляция LCt ₅₀ мг.мин/л	Ингаляция LD ₅₀ мг/кг	Через слизистые глаза LD ₅₀ мг/кг	Per os LD ₅₀ мг/кг	Через кожу LD ₅₀ мг/кг	КВИ*
Зарин (GB)	0,015	0,075	0,025	0,1	0,14	25	1560
Зоман (GD)	0,004	0,03	0,006	0,03	0,04	2,5	625
VX	0,004	0,03	0,006	0,03	0,04	0,14	35

* КВИ □ кожно-венозный индекс, равный отношению LD₅₀ при накожной аппликации к LD₅₀ при внутривенном введении

Типичная кривая «доза-эффект» для группы животных, симметричная относительно средней точки (50% ответ)



Классификация ксенобиотиков по степени токсичности

Степень токсичности	Энтеральное введение ЛД ₅₀ (мг/кг)	Ингаляционное введение	
		ЛК ₅₀ (мг/л)	ПДК (мг/м ³)
Чрезвычайно токсичные	менее 15	менее 1	менее 1
Высокотоксичные	15 - 150	1 - 10	10
Умеренно токсичные	151 - 1500	11 - 40	100
Малотоксичные	более 1500	более 40	более 100

(Заугольников С.Д. и соавт., 1967)

Шкала токсичности (смертельное действие) веществ при их поступлении через рот (Hodg G., Gleason S., 1975)

Степень токсичности	Сухое вещество (мг/кг)	Жидкое вещество (на человека)
Сверхтоксичные	менее 5	менее 7 капель
Высокотоксичные	5 - 50	7 капель - ложка
Токсичные	50 - 500	ложка - рюмка (30 мл)
Умеренно токсичные	500 - 5000	30 мл - 0,5 л
Малотоксичные	5000 - 15000	0,5 л - 2 л
Нетоксичные	более 15000	более 2 л

Опасность вещества – совокупность его свойств, определяющих вероятность вредного действия (вероятность попадания вещества в организм) в реальных условиях его производства и применения

Показатели потенциальной опасности:

- 1) летучесть вещества;
- 2) КВИО - коэффициент возможности ингаляционного отравления, $[C^{20}] / LC_{50}$ (экспозиция - 2 часа, мыши);
- 3) растворимость в воде и жирах, $(K_{OM}, Lg [C_{OCT}] / [C_{ВОДА}])$;
- 4) дисперсность аэрозоля и другие.

Эти свойства определяют возможность попадания яда в организм при вдыхании, при попадании на кожу и т.п.

Показатели реальной опасности:

- 1) токсичность вещества;
- 2) пороги вредного действия ($Lim ac$, $Lim ac sp$, $Lim ch$ и т.д.);
- 3) производные параметры токсикометрии: (Zac , $Z sp$, $Z ch$, $Z b.ef$).

Классификация химических веществ по степени опасности (ГОСТ 12.1.007-76)

Показатели	Класс опасности			
	1	2	3	4
ПДК мг/м ³	< 0,1	0,1-1,0	1,1-10,0	> 10,0
ЛД ₅₀ р/о мг/кг	< 15	15-150	151-5000	< 5000
ЛД ₅₀ р/cut мг/кг	< 100	100-500	501-2500	< 2500
ЛК _{50/2} час мг/м ³	< 500	500-5000	5001-50000	< 50000
КВИО*	> 300	300-30	29-3	> 3

* КВИО - коэффициент возможности ингаляционного отравления. Определяют, как отношение максимально возможной концентрации токсиканта (пара) в воздухе, к среднесмертельной концентрации

Проблемы современной токсикометрии

1. Перенос результатов, полученных в опытах на животных, на человека.
2. Распространение результатов, полученных при относительно высоких уровнях воздействия, к малым и чрезвычайно малым дозам и концентрациям ксенобиотиков, встречающимся в повседневной жизни.

Для решения этих проблем экспериментальные данные верифицируются в условиях клинических наблюдений за отравленными, а также в ходе популяционных исследований состояния здоровья людей, контактировавших с вредными веществами.