

Токсикологическая химия

Д.б.н., проф. Гуляева

К.б.н., с.н.с., Ярушкин Андрей
Александрович

- **Токсикология** (от греческого *toxikon* – яд и *logos*- учение) – наука, изучающая свойства ядовитых веществ и вызываемые ими патологические изменения в животном организме с целью изыскания эффективных средств для лечения и профилактики отравлений

- **Предметом** токсикологии являются ядовитые вещества.
- **Область исследований** – изучение тех свойств, с которыми связана токсичность, и патогенез отравления.
Цель – лечение и профилактика.

- **Яды** - venena – экзогенные или эндогенные, химически или физически действующие вещества, чуждые для всего организма или отдельного органа в отношении качества или количества (концентрации) и потому вызывающие функциональные расстройства в живом организме.

Основные разделы ТОКСИКОЛОГИИ

- Общая
- Частная
- А). Медицинская
- Б). Судебная
- В). Военная
- Г). Ветеринарная
- Д). Фитотоксикология
- Е). Энтомотоксикология
- Ж). Промышленная
- Е). Клиническая (клиника профессиональных болезней)
- Ж). Радиационная

Основные разделы ТХ

1. Принципы токсикологии

История и механизмы токсичности

2. Оценка риска

Абсорбция, распределение и экскреция токсикантов, токсикокинетика

3. Общая токсичность (не органная)

Химический канцерогенез, общая токсикология, токсикология развития

Основные разделы

4. Органная токсикология

5. Токсические агенты

Пестициды, металлы, растворители,
токсины животных и растений

6. Токсикология окружающей среды

7. Прикладная токсикология

Пищевая, медицинская,
профессиональная токсикология.

Задачи токсикологии.

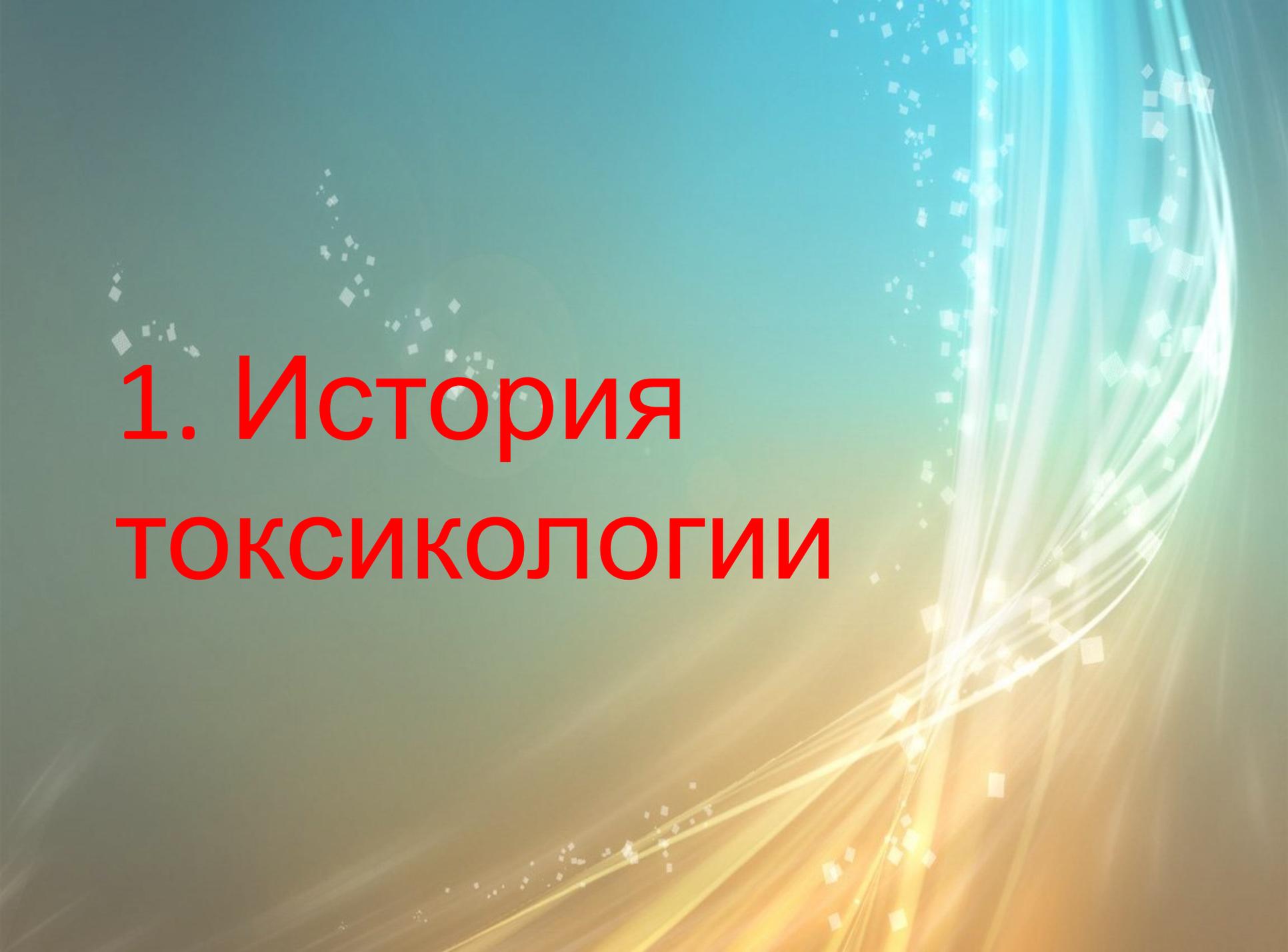
- 1 Определение токсичности вещества, описание картины отравления при однократном и многократном воздействиях, наблюдение за последовательностью нарушений отдельных функций организма, установление преимущественного поражения того или иного органа или системы с его патоморфологической характеристикой.
- 2 Разработка эффективных противоядий (антидотов) и других средств для лечения, а также способов предупреждения отравления.
- 3 Изучение механизма токсического действия.

Периодизация развития ТОКСИКОЛОГИИ

- I – эмпирический – охватывающий знания о ядах, накопленные с древнейших времен до середины 19 века,
- II – научный – с середины 19 века до наших дней.

Исторические данные о важных событиях в развитии токсикологии в античном мире

Дата	Документ, автор	Информация
1500 до н.э.	Папирус Эбера	Перечень известных в то время ядов, включая растительные (болиголов, аконит (стрельный яд), опий) металлы (свинец, ртуть) и их соли (сурьма)
	Различные источники	Сведения о растениях, содержащих алкалоиды, подобные дигиталису и белладонне.
600 до н.э.	Гомер	Сведения о стрельном яде
400 до н.э.	Гиппократ, «Сборник трудов»	Расширил перечень ядов Сформулировал принципы, имеющие отношение к биодоступности и передозировке
370 -286 до н.э.	Теофраст, ученик Аристотеля, «История растений»	Ссылки на ядовитые растения
4 век до н.э.		Отравления с целью наживы и достижения власти приобретают в Риме размах эпидемии
	Диоскорид, врач при дворе Нерона "Alexipharmaca"	Первая попытка описания действия ядов Классификация ядов на растительные, животные и минеральные Применение рвотных средств при отравлениях и медицинских банок при укусах змей (отсасывание)
204-135 до н.э.	Никандер из Колофона	Трактат об антидотах (противоядиях)
82 г до н.э.	Император Сулла	«Lex Cornelia» – закон против отравлений
2 век н.э.	Гален	Классификация ядов на охлаждающие, согревающие и вызывающие гниение



1. История ТОКСИКОЛОГИИ

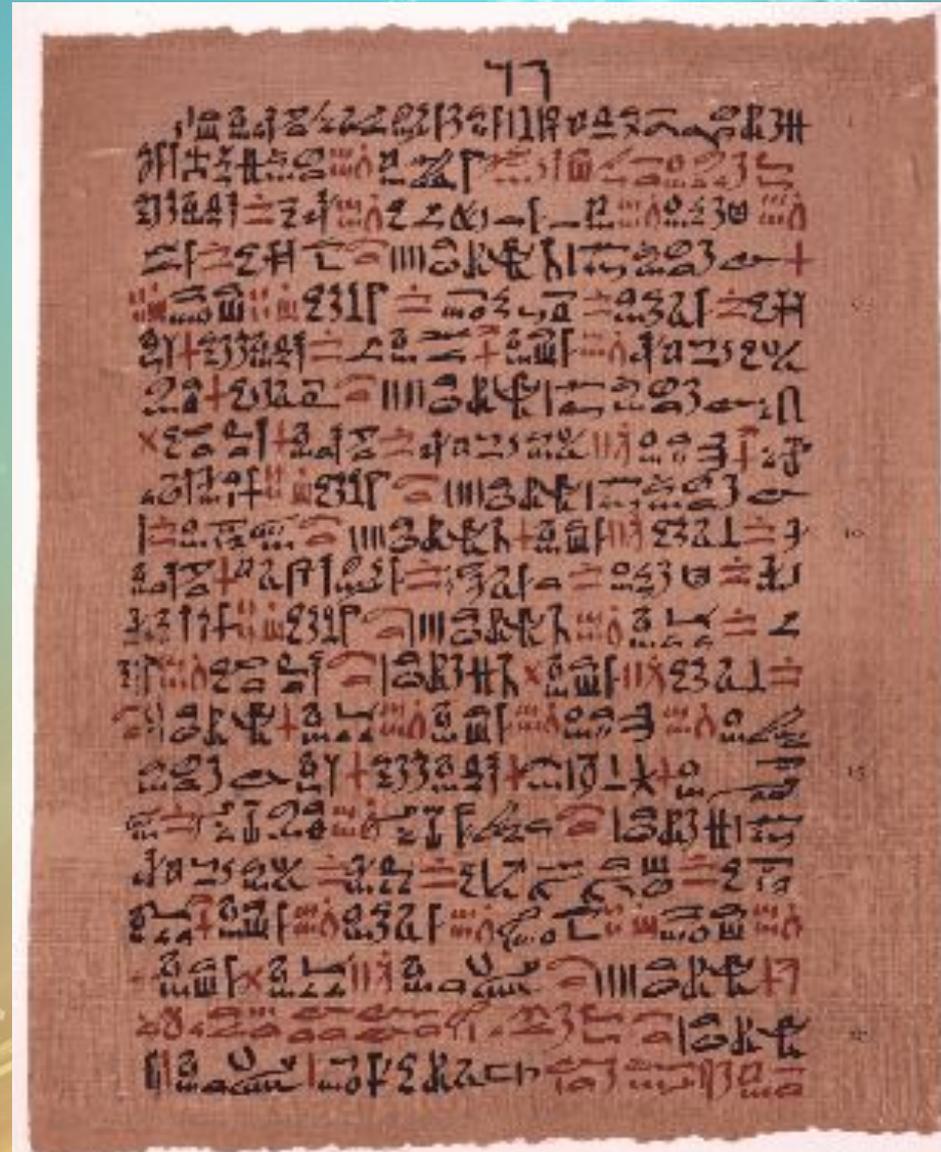
Папирус Эберса (≈ 1500 л. до н.э.)

Первая медицинская энциклопедия древних Египтян; более 900 прописей лекарств для лечения болезней желудочно-кишечного тракта, дыхательной и сердечно-сосудистой систем, нарушений слуха и зрения, разного рода инфекционных процессов и глистных инвазий.

Кроме того, рецепты приготовления известных в те времена ядов:

- аконитин
- кониин
- морфин
- дигитоксин
- атропин

ЛИСТ С
ТЕКСТОМ ИЗ
ПАПИРУСА



Гиппократ (≈ 400 л. до н.э.)



Диоскорид



Митридат VI Евпатор



134 — 63 до н. э.



Малая Азия в начале I века до н. э.
Понтийское царство выделено оранжевым
цветом.

Екатерина Медичи



Варфоломеевская ночь,
1572

1519, Флоренция — 1589,
Франция



Маймонид



1135 (1138) - 1204

להורות על מהירות התנועה אמר כאשר יראה הנשר כי הנשר ממחר העופפות
המרוצת מכל העוף ולוה ימשיל בו דודע עור כי הכנפים הם סבות העופפות ולוה
יהיו הכנפים אשר יראו על מכפר סבות תנועת המתנועע ואין זה כוונת זה הפרק
דע איתו המעיין במאמרי זה כי ההאמנה אינה
פרק **נ**
הענין הנאמר בפה אבל הענין המצויד בנפש

כשיאמינו בו שהוא בן כמו שצויר ואם יספיק לך בן הרעות האמתיות אז הנחשבת
אמתתם אצלך בשהספרים במאמר מבלתי שהצירב ותאמין בהם כל שכן כשתבקש
מהם האמת היה זה קל מאד כמו שהמצא רבים בן הפתאים ויכרו אכזרות לא יצירו
להם ענין בשום פנים אבל אם מלאך לבך לעלות לזאת המדרגה העליונה מדרגת
הענין ושיחאמת לך שהשם אחר האחרות האמתיות עד שלא המצא לו הרכבה כלל
ואי לחשו בו שום חלוק בשום פנים דע שאין לו יהנלה הואר ענמי בשום פנים ולא
בשום ענין וכמו שנמנע היותו וגם כן נמנע היותו כעל תאר ענמי אמנם מי שהאמין
שהוא אחר בעל תארים רבים כגד אמר שהוא אחר במלות והאמינו רבו בסחשכתו
זה כמאמר הנזכרים הוא אחר אבל הוא שלשה וחשלתה אחר בן מאמר האומר
הוא אחר אבל הוא בעל תארים רבים והוא ותארו אחר עם הסתלק השמות
והאמנת הפשיטות הגמורה כאלו כוונתנו וחפשונו אך נאמר לא אך נאמין
ואין אמונה אף אחר צויר כי האמונה היא ההאמנה כמה שצויר שהוא חזק לשיכל
כפי מה שצויר בשכל ואם יהיה עם זאת האמונה שאי אפשר חילוף ואת האמונה
בשום פנים ולא ימצא בשכל מקום רחייה לאמונה היא ולא לשער אפשרות הלופה
ההיה אמתית וכשהפשיט מעליך התאוות והמנהגו והתהיה בעל תבונה ותתכונן מה
שאומר אותו באלו הפרקים הנאים בהרחקת התארו והאמת לך מה שאמרנו
בהכרח והתהיה או מי שצויר ידגד השם לא מי שיאמר אותו בפיו ולא יצויר לו ענין
ויהיה מכת הנאמר עליהם קרוב אהה כפיהם וזו חוק אתה מכליותיהם אבל צריך
שהיה האדם מכת מי שצויר האמת ושיגהו ואם לא ידבר בו כמו שישו החשובים
וזאמנו להם אמרו בלבבכם על משבככם וחובו סלה

פרק **נא**
נמצאה ענינים רבים מנארים גלויים
מהם מושכלים ראשוני ומודגשים ומהם
מה שהם קרובים לאלו עד שאפי' הונח האדם כמו שהוא לא יצטרך עליהם מופת
כמצאות התנועה ומצאות היכולת לאדם והגלות ההויה וההפסד וטבעי הרברים
הנראים לחוש בחם האש וקר המים וכיוצא באלו דברים רבים אמנם כאשר יצאו
דעות ורות אם מטועה או מבי שכיון זה לענין אחר והלך ברעות ההם כגד טבע
הנמצא והרחיק המודגש או רצה שיבוא להשב מצאת מה שאינו נמצא היצרכו
אנשי החכמה להקמיד הרברי ההם הגלוי ולכטל מצאות הרברי ההם הנחשבו כמו
שנמצא אריסטו יקיים התנועה בעבור שהורחקה רבבה מופת על בטול החלק שאינ
כתחלק בעבור שקיימו מצאותו ומה הכת הוא הרחקת התארים הענמיים מהכוח
ית חזק כי הענין מושכל ראשון והוא שהתואר בלתי עצם המתואר ושהוא ענין וזה

Парацельс

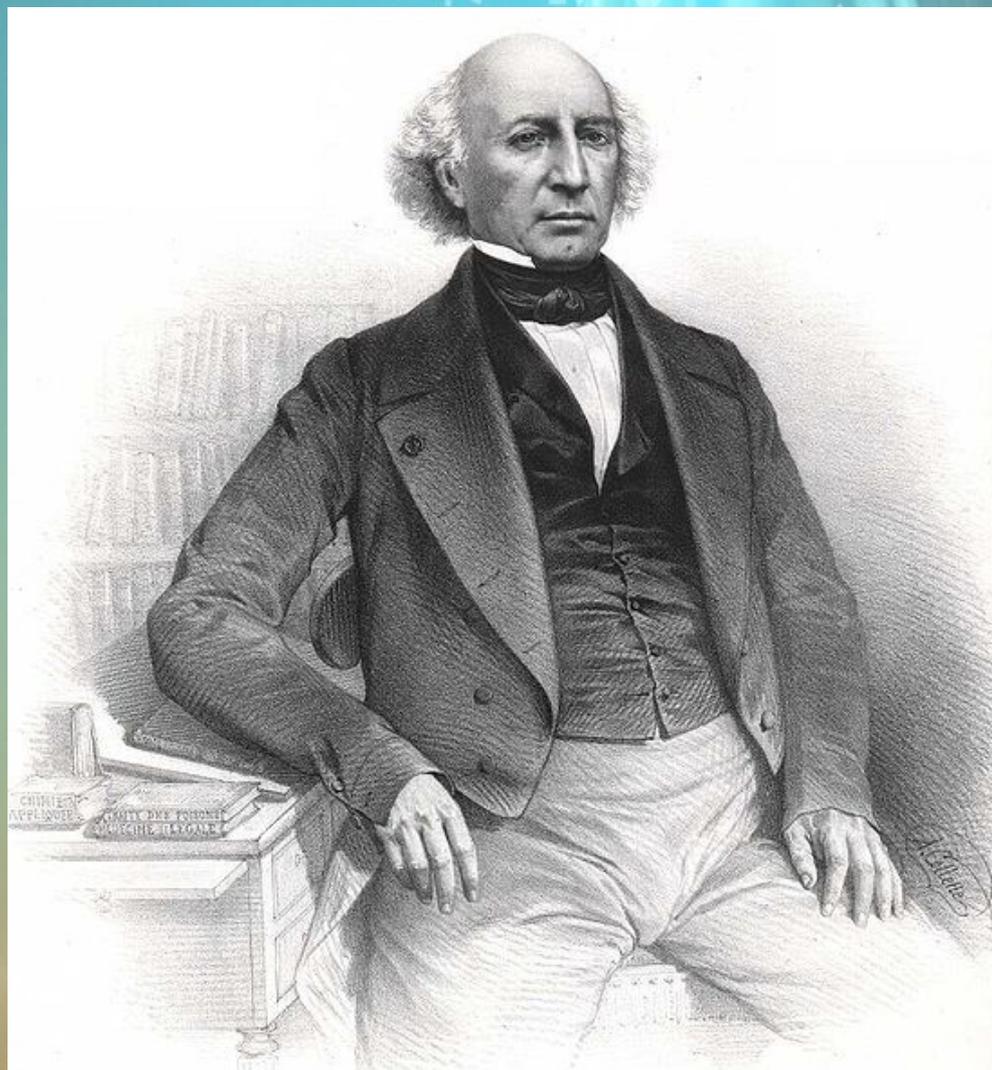


Орфил

а

Матьё Жозе́ф
Бонавентю́р Орфи́ла
(1787 — 1853).

Выдающийся
французский химик и
токсиколог,
основатель
токсикологии как
науки



Мажанд

И

Франсуа́ Мажанди
(1783 - 1855).

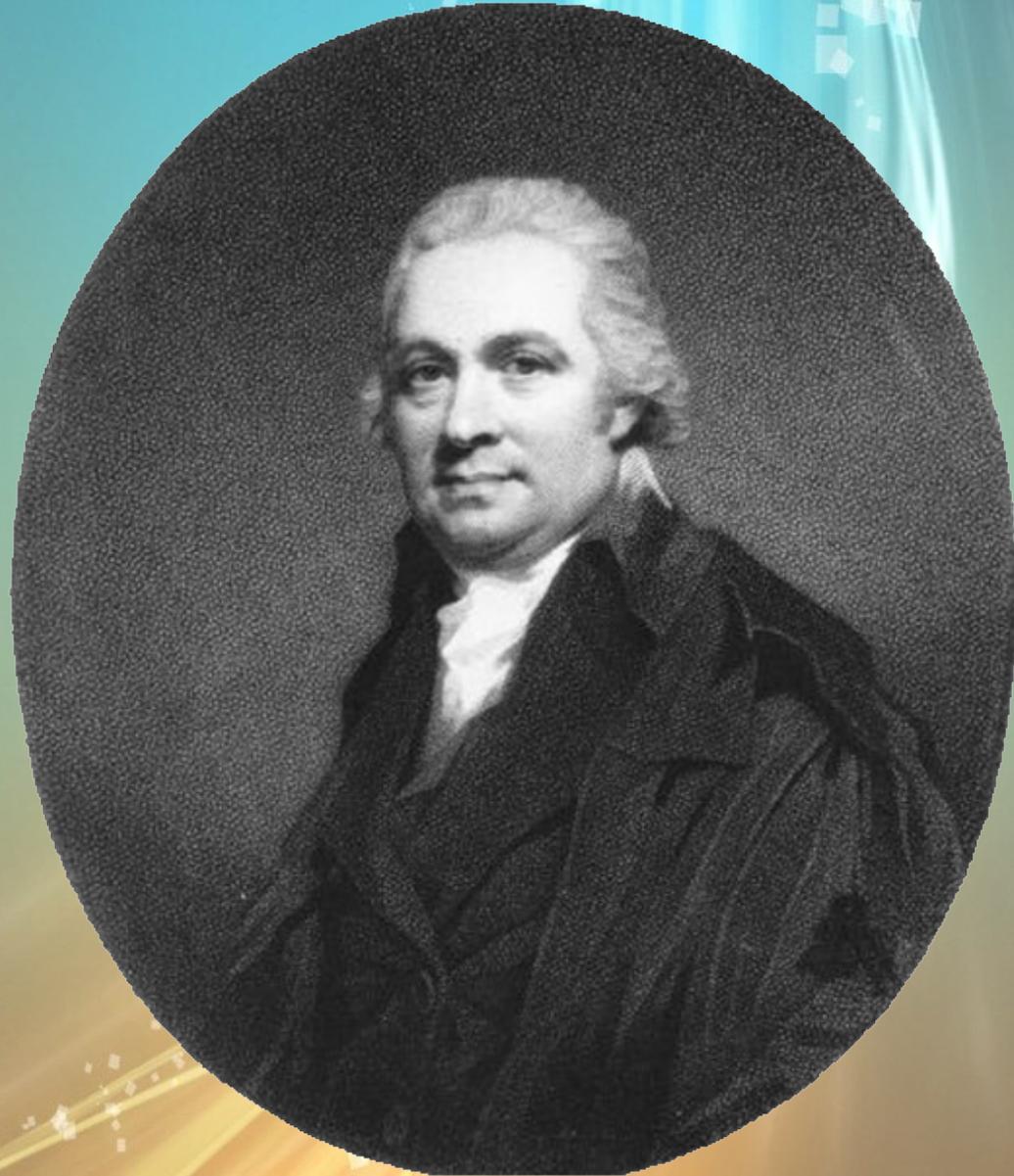
Знаменитый
французский физиолог.
Он был одним из самых
блестящих
представителей
экспериментального
направления в
физиологии



Рамадзини

**Бернардино Рамадзини
(1633 – 1714)**

**Итальянский врач,
занимался лечением
малярии и
профессиональных
заболеваний, в т.ч.
вызванных химикатами,
металлами, пылью и т.п.**



Discourse on the Diseases of Workers



BERNARDINO RAMAZZINI
From the *Opera Omnia*, Geneva, 1717.

DE MORBIS ARTIFICUM
BERNARDINI RAMAZZINI
DIATRIBA

DISEASES OF WORKERS

The Latin text of 1713
Revised, with translation and notes

By
WILMER CAVE WRIGHT
Emeritus Professor of Greek in
Bryn Mawr College



THE UNIVERSITY OF CHICAGO PRESS
CHICAGO · ILLINOIS

1940

Экспериментальная токсикология сопровождала развитие органической химии и быстро развивалась в 19 веке.

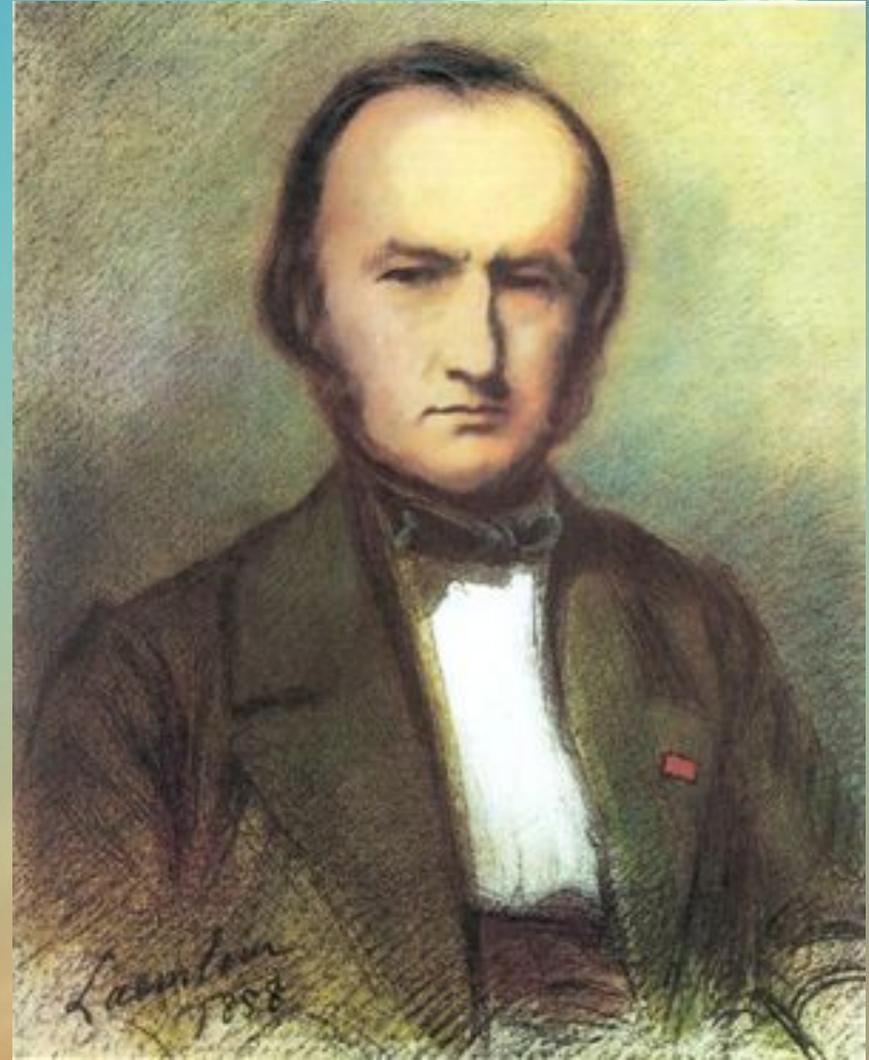
- Маженди (1783 – 1853), Орфила (1787 – 1853) и Клод Бернар проводили плодотворные исследования в экспериментальной токсикологии и заложили научные основы под фармакологию, экспериментальную терапию и профессиональную токсикологию.
- Орфила (M.J. Orfila, 1787 – 1853), французский ученый, испанский врач при французском дворе. Впервые использовал аутопсийный материал и химический анализ как законное доказательство отравления. Это составило фундамент судебной медицины. Орфила опубликовал первый большой труд по токсичности природных соединений (1815) и фундаментальный труд по судебной токсикологии (1818)

Берна

р

Клод Бернар
(1813 - 1878).

французский медик,
исследователь процессов
внутренней секреции,
основоположник
эндокринологии;
концепция гомеостаза.
Изучал физиологическое
действие ядов, особенно
кураре и угарного газа



Научные достижения некоторых выдающихся ученых 19 века, важные для токсикологии

- **Пауль Эрлих (1854 – 1915)-**
- 1885 г - докторская диссертацию на медицинском факультете Берлинского университета на тему " Потребность организма в кислороде " «Потребности организма в кислороде» (Das Sauerstoff-Bedürfnis des Organismus) - теория боковых цепей деятельности клеток. «Живая протоплазма должна соответствовать гигантской молекуле, взаимодействующей с обычными химическими молекулами так, как солнце с мельчайшими метеоритами. Мы можем предположить, что в живой протоплазме ядро со специальной структурой отвечает за специфические, свойственные клетке функции и к этому ядру присоединены наподобие боковых цепей атомы и их комплексы» (по терминологии Эрлиха, реактивные боковые цепи - это рецепторы). Эрлих представил взаимодействие между клетками, антителами и антигенами как химические реакции, взаимодействия антигенов и антител по принципу " замок – ключ», а механизм образования антител к чужеродным веществам экзо- и эндогенного происхождения - как общебиологическую закономерность.

Пауль Эрлих (1854-1915)



- с 1891 Эрлих занимался поисками способов лечения инфекционных болезней с помощью химических веществ, способных подавлять жизнедеятельность возбудителей заболеваний
- 1891 год - " Экспериментальные исследования иммунитета " - установил усиление защиты организма при постепенном увеличении вводимых доз токсинов
- установил, что антитела у млекопитающих могут передаваться с материнским молоком, и это создает пассивный иммунитет для потомства.
- в сотрудничестве с Эмилем фон Берингом, открывшим наличие в сыворотке бактериальных антитоксинов, разработал метод их получения в высоких концентрациях;
- Разработал процедуры стандартизации токсинов, антитоксинов и сывороток, систему международных единиц (остается общепринятой по сей день)

Эрлих - основоположник научной химиотерапии

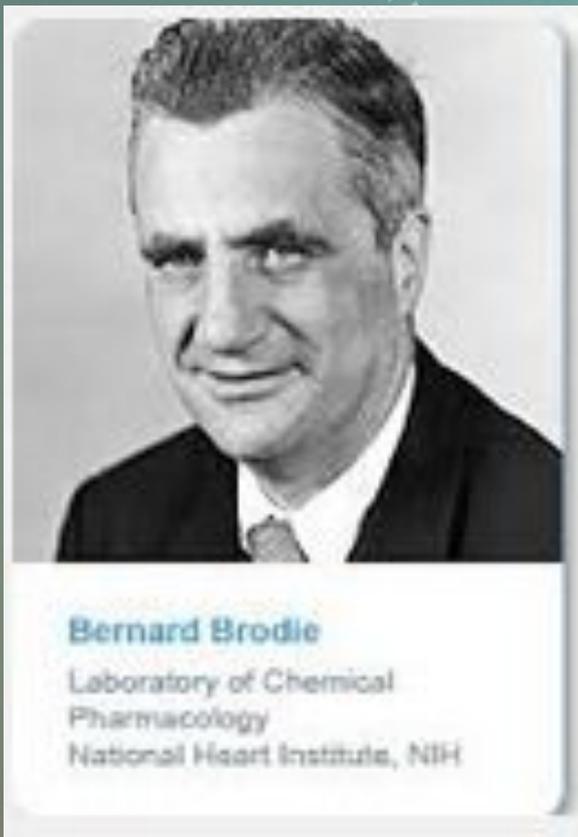
- Лечебное средство должно воздействовать на возбудитель болезни и не повреждать клетки организма. Этиологическая стерилизирующая терапия - *Therapia sterilisans magna*, по терминологии и мнению Эрлиха - должна быть основным методом лечения заболеваний инфекционной природы. Исходя из теории боковых цепей и целенаправленно изменяя молекулярную структуру лекарств, можно подобрать, по мнению Эрлиха, идеальное лечебное средство с минимальным воздействием на ткани организма и максимальным на родственные структуры рецепторов бактерий и паразитов (принцип избирательного воздействия на возбудитель, или «волшебная пуля»).
- В 1907 г. после испытания 606 соединений Эрлих объявил об открытии средства, позволяющего излечить сифилис (сальварсан), а в 1912 г – создал более эффективный вариант этого препарата – неосальварсан (препарат 914)

- Освальд Шмиедеберг (1838 – 1921) – немецкий ученый, воспитавший около 120 студентов, которые впоследствии основали лаборатории фармакологии и токсикологии во многих странах мира.
- В этот период особенно плодотворно вопросы токсикологии разрабатывают такие ученые, как Рабюто (Rabuteau), Герман (L. Hermann), Гуземан (Husemann), Тейлор (Taylor). Они являются авторами экспериментальных исследований и руководств по токсикологии: “Руководство по токсикологии” (Рабюто), “Методика токсикологического исследования” (Герман), “Токсикология” (Гуземан).
- Интенсивное изучение вредных химических веществ, применяемых в промышленности. Фундаментальные труды по промышленной токсикологии - “Вредные газы в промышленности” (Гендерсон, Хаггарт; русское издание 1930 г).

Некоторые важные достижения токсикологии в 20 веке

- Разработаны методы измерения концентрации токсических агентов в биологических тканях и жидкостях (Bernard Brodie, Julius Axelrod)
- Показано, что метаболит, а не исходное соединение может быть связано с эффектом (Werner Kalow)
- Сформулирована концепция молекулярной мишени (Adrien Albert)
- Возникла фармакогенетика (A. Motulski, F. Vogel)

Статья Бернарда Броди и соавт. в Journal of Biological Chemistry, 1949, Vol. 176, N 1, P.25-29



THE ESTIMATION OF ANTIPYRINE IN BIOLOGICAL MATERIALS*

By BERNARD B. BRODIE, JULIUS AXELROD, ROBERT SOBERMAN, AND BETTY B. LEVY

(From the Research Service, Third (New York University) Medical Division, Goldwater Memorial Hospital, the Departments of Biochemistry and Medicine, New York University College of Medicine, and the Laboratory of Industrial Hygiene, New York)

(Received for publication, December 9, 1948)

A means of measuring the total water of the body *in vivo* has been developed (1). This method involves the use of antipyrine (1-phenyl-2,3-dimethylpyrazolone-5-one), the well known analgesic and antipyretic.

Two methods for the determination of this compound in biological materials are described in this report. The first, an extraction procedure, is suitable for its estimation in biological fluids and tissues. In this procedure antipyrine is extracted from the biological material with chloroform, the solvent evaporated, and the residue dissolved in dilute sulfuric acid. Sodium nitrite is added and the resulting 4-nitrosoantipyrine measured in a spectrophotometer at 350 $m\mu$. This procedure, as indicated by a distribution technique (2, 3), possesses a high degree of specificity.

The second method, suitable for plasma, involves the estimation of the antipyrine directly in the plasma filtrate after deproteinization with zinc hydroxide. The speed and simplicity of this method recommend it for routine use. This procedure also has a high degree of specificity.

Bernard Brodie (1907 – 1989)

Э. Альберт

ИЗБИРАТЕЛЬНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

Перевод с английского Р. С. Карлинской и Э. М. Познанской

Под редакцией и с предисловием чл.-корр. АМН СССР
Н. В. Хромова-Борисова
и д-ра биол. наук В. А. Филова

ИЗДАТЕЛЬСТВО «МИР» МОСКВА 1971

Adrien Albert (1907 – 1989)



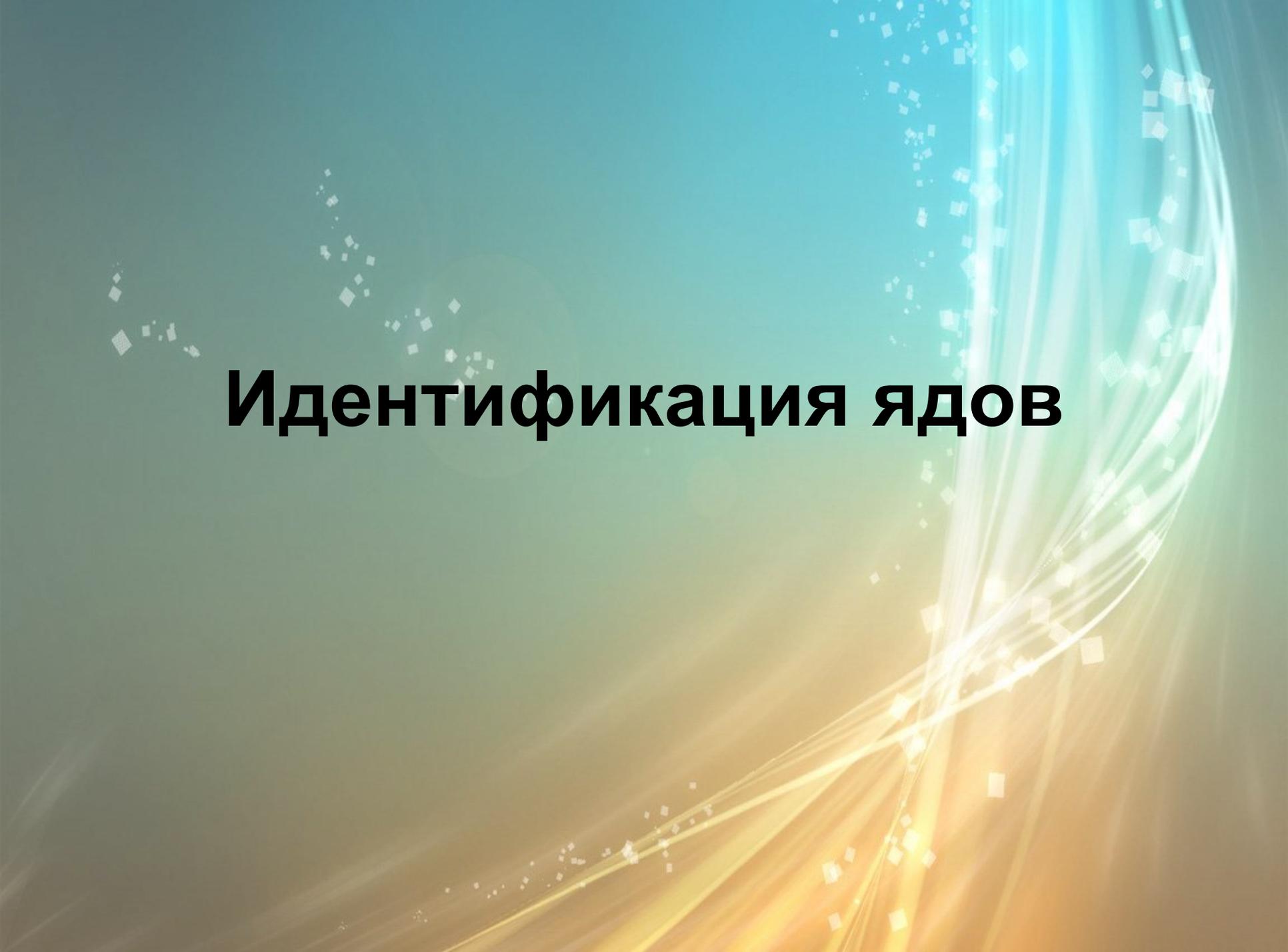
Julius Axelrod



Werner Kalow (1917 – 2008)



Идентификация ядов

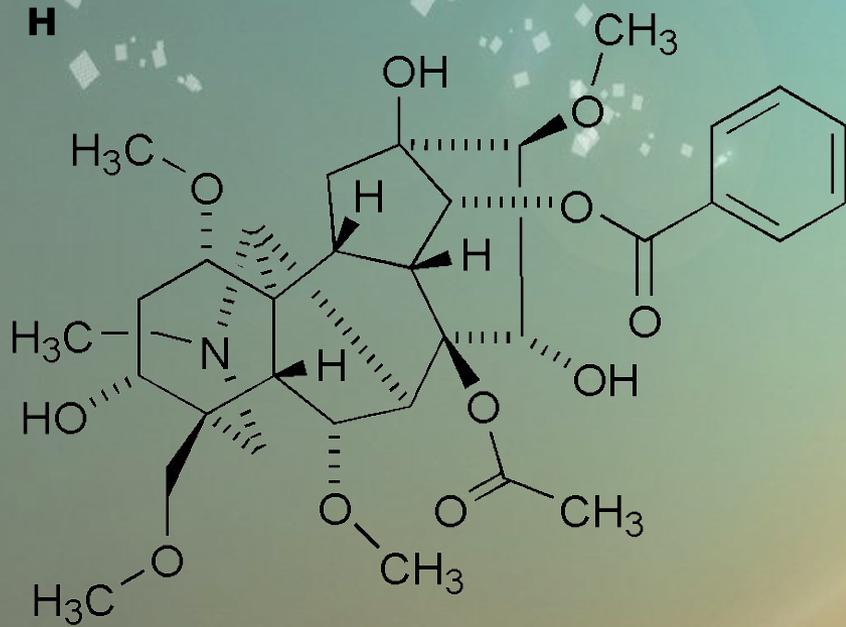
The background features a gradient from teal at the top to yellow at the bottom. It is decorated with numerous thin, glowing light streaks and clusters of small, semi-transparent square particles, creating a sense of motion and energy.

Аконит

Aconitum napellus

Аконитин

H

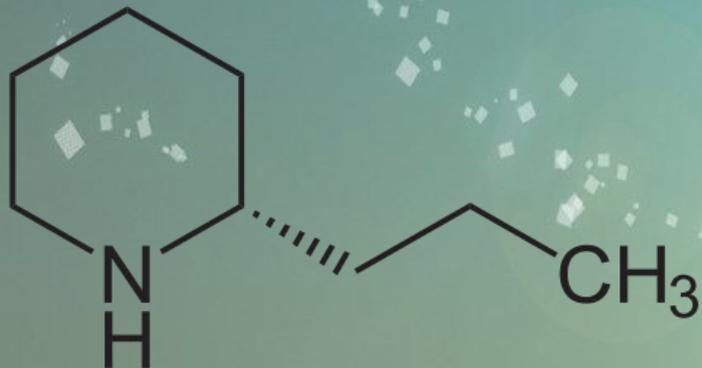


Болиголов

Conium maculatum

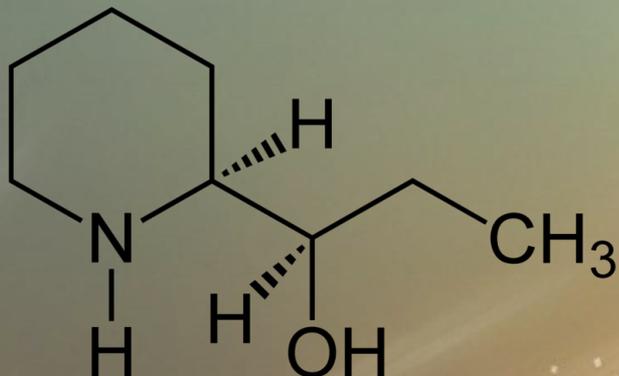
Кониин

H

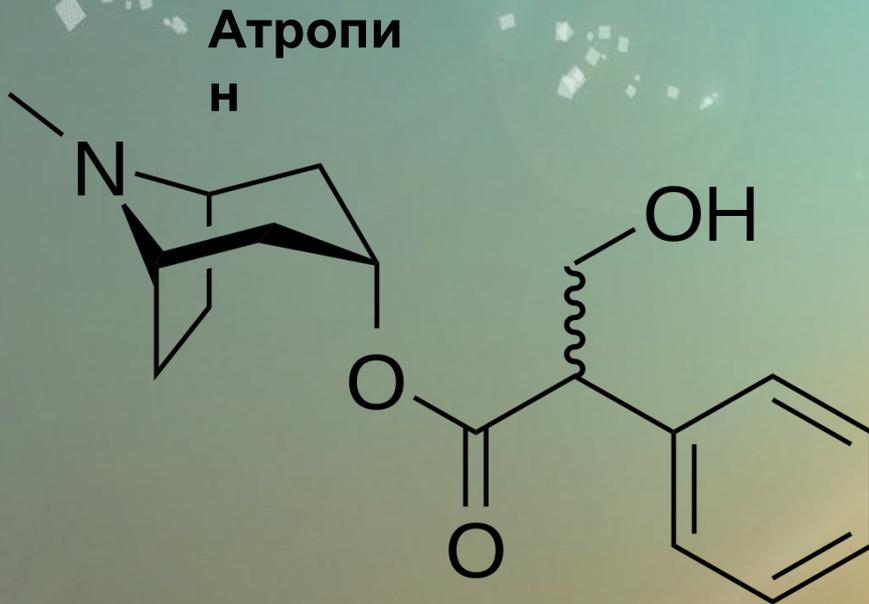


Конгидрин

H



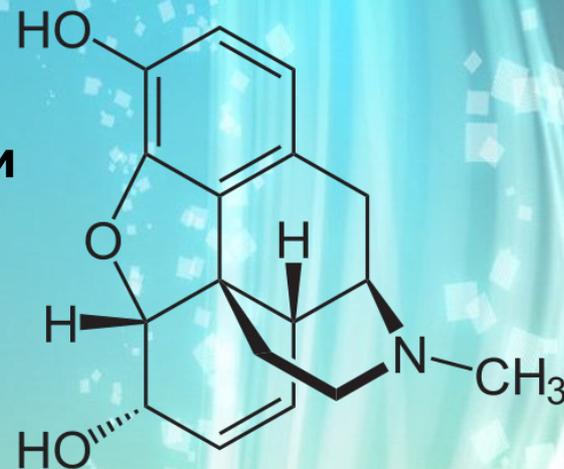
Белладонна



Atropa belladonna

Опийный мак

Морфин



Papaver somniferum

Млечный
сок

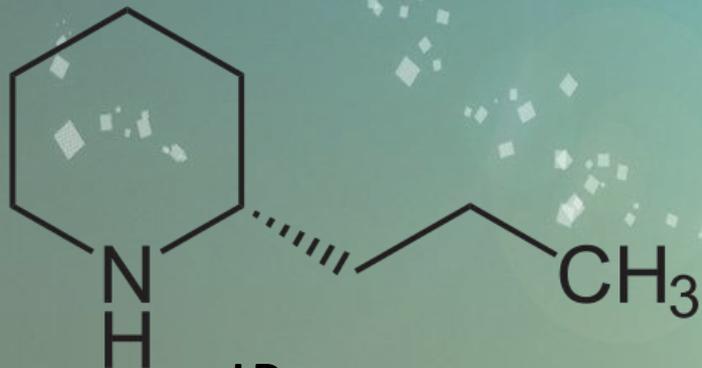


Болиголов

Conium maculatum

Кониин

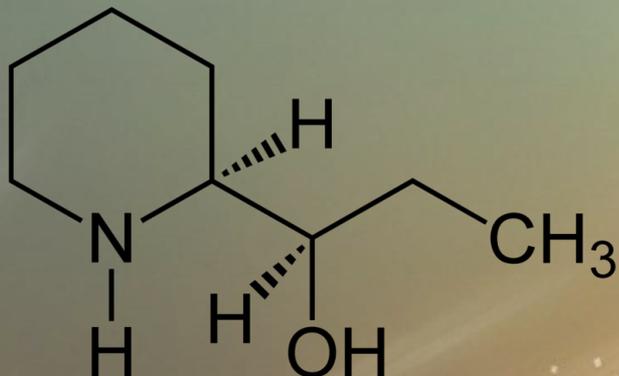
H



LD₅₀ =
7 мг/кг

Конгидрин

H



Росыанка



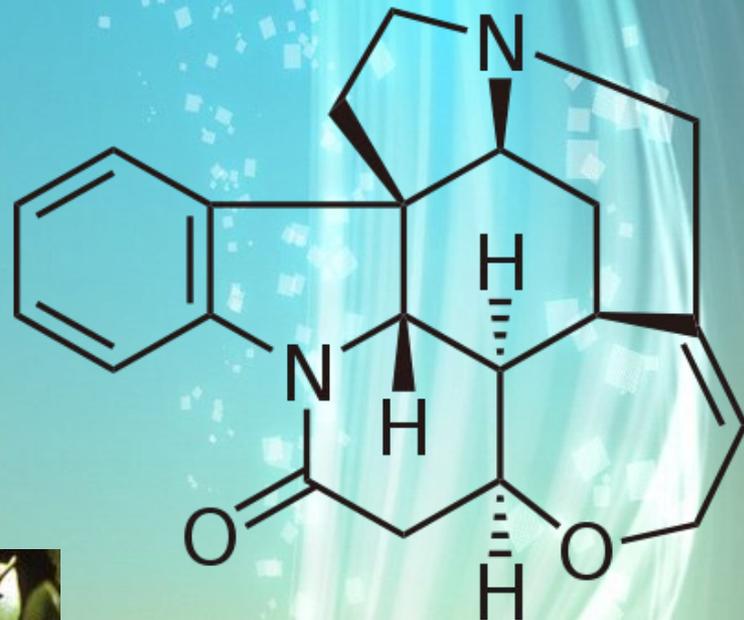
Стрихн

индоловый
алкалоид,

выделен в 1818

$LD_{50} \approx 1 \text{ мг/кг}$

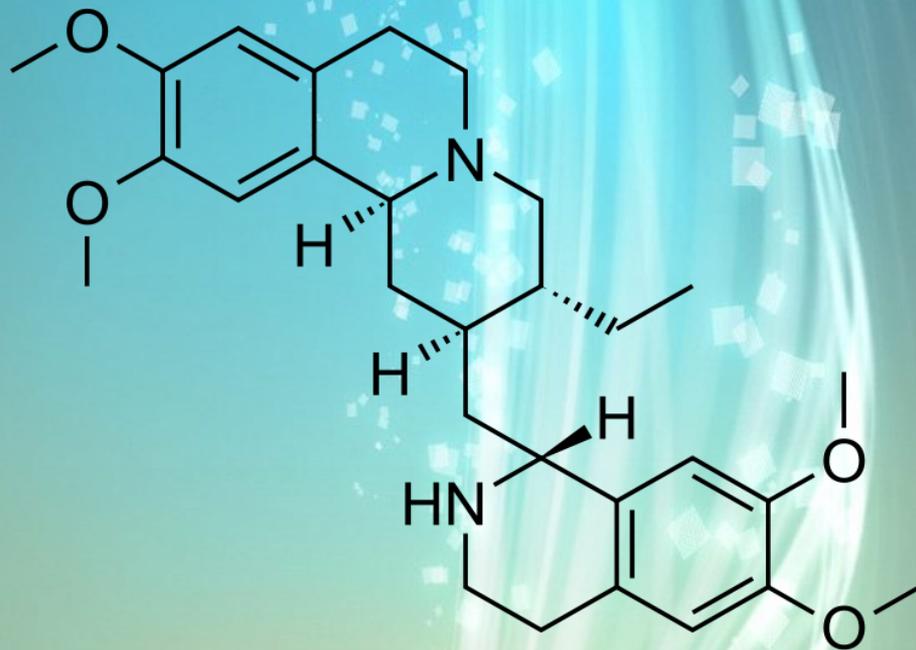
«крысиный яд»



Чилибуха
(рвотный орех,
Strychnos
nux-vomica) –
растение из
Южной Азии.
Семена богаты
алкалоидами

Эмети

Алкалоид,
лекарственный
препарат,
использовавшийся для
лечения от паразитов и
как рвотное средство
 $LD_{50} = 17 \text{ мг/кг}$

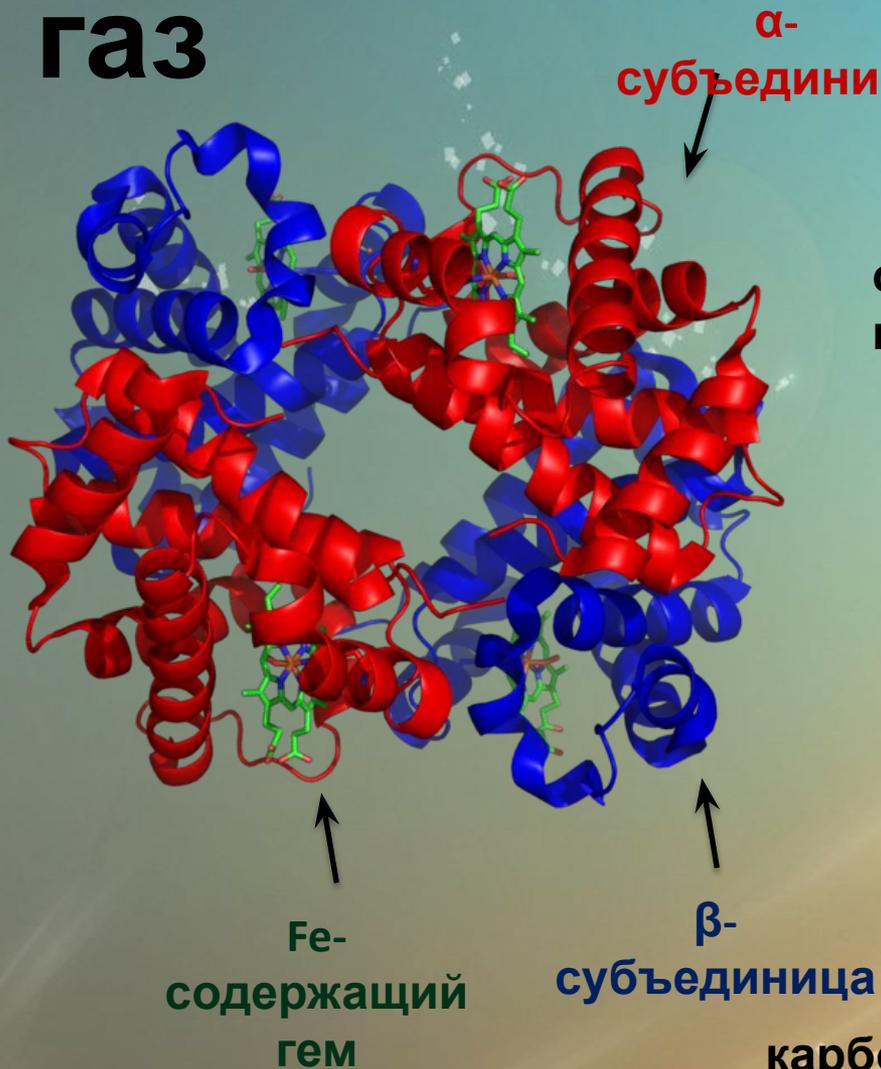


Ипекакуана

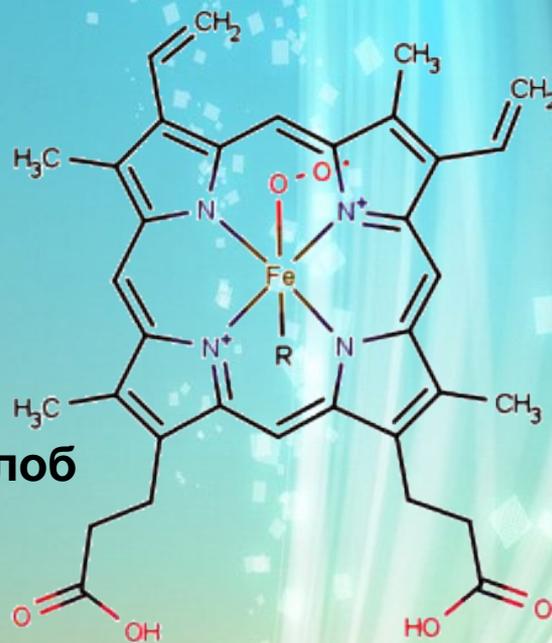
(Carapichea ipecacuanha)

Растение Южной
Америки, эметин
добывается из
корней

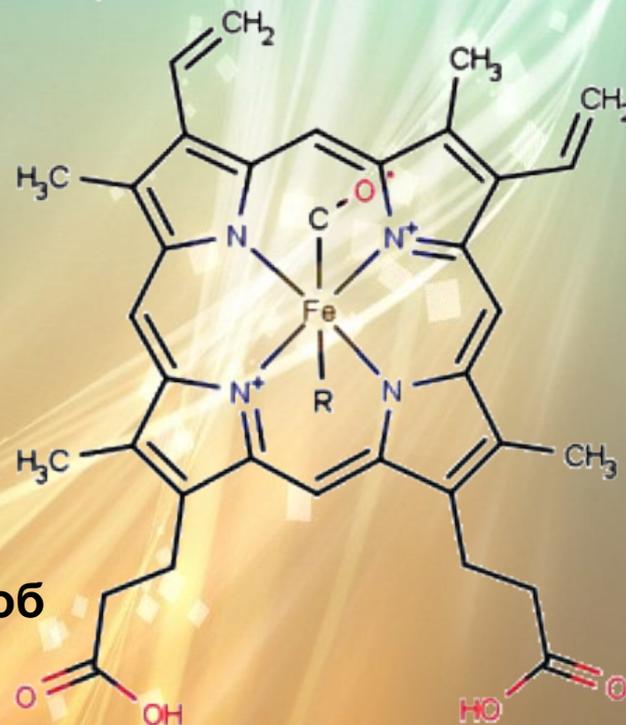
СО, угарный газ



оксигемоглобин



карбоксигемоглобин

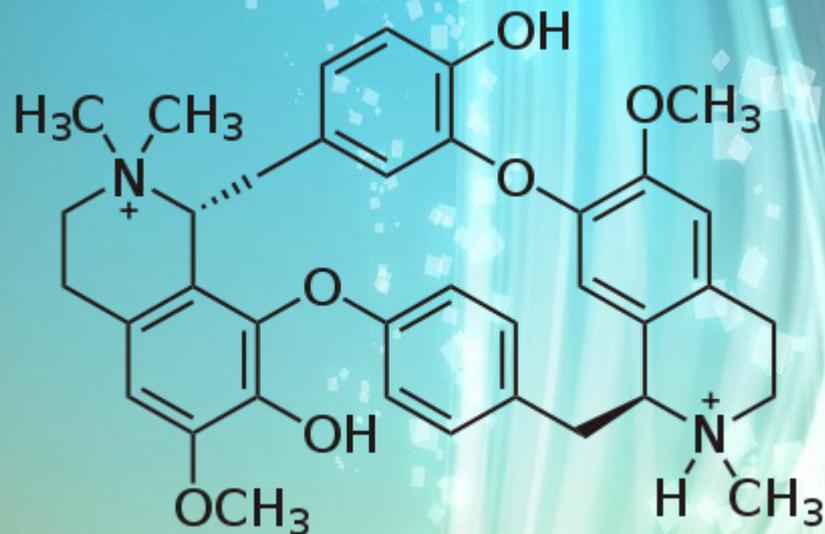


Курар

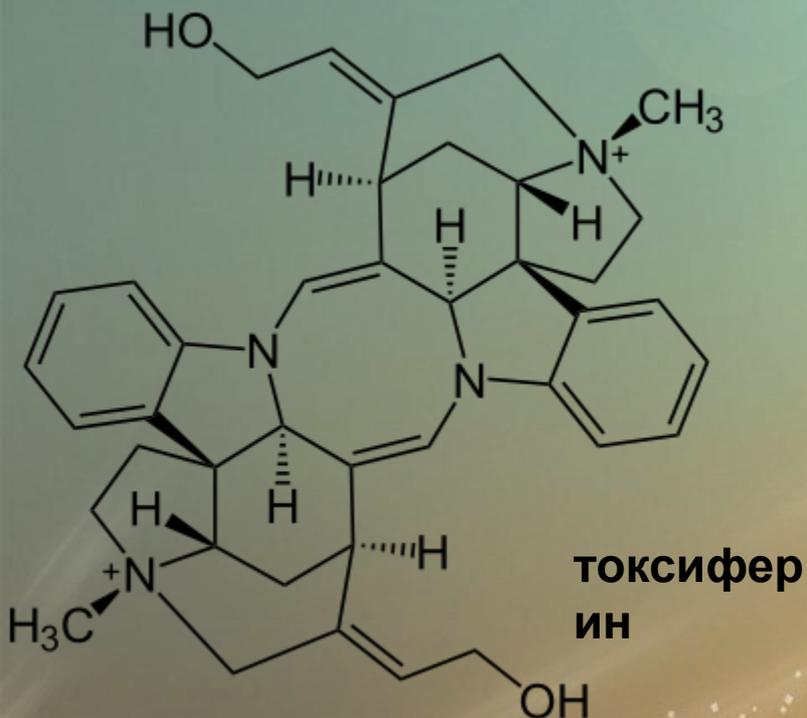
Тубо-кураре (Трубочный кураре)

Калабаш-кураре (Тыквенный кураре)

Пот-кураре (Горшочный кураре)



D-
тубокурарин



токсиферин



Strychnos toxifera

Pure Food and Drug Act, 1906

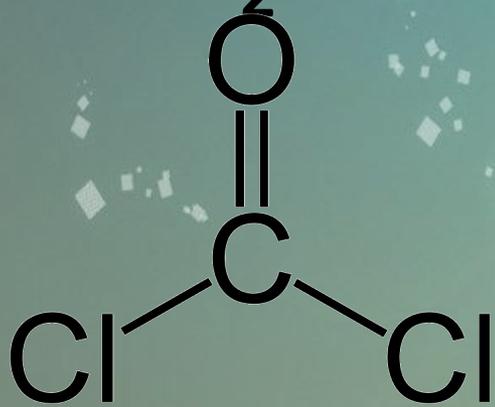
Первый закон,
ограничивающий
производителей
пищевых продуктов и
лекарств в США



Harvey W. Wiley, M.D.

Фосген

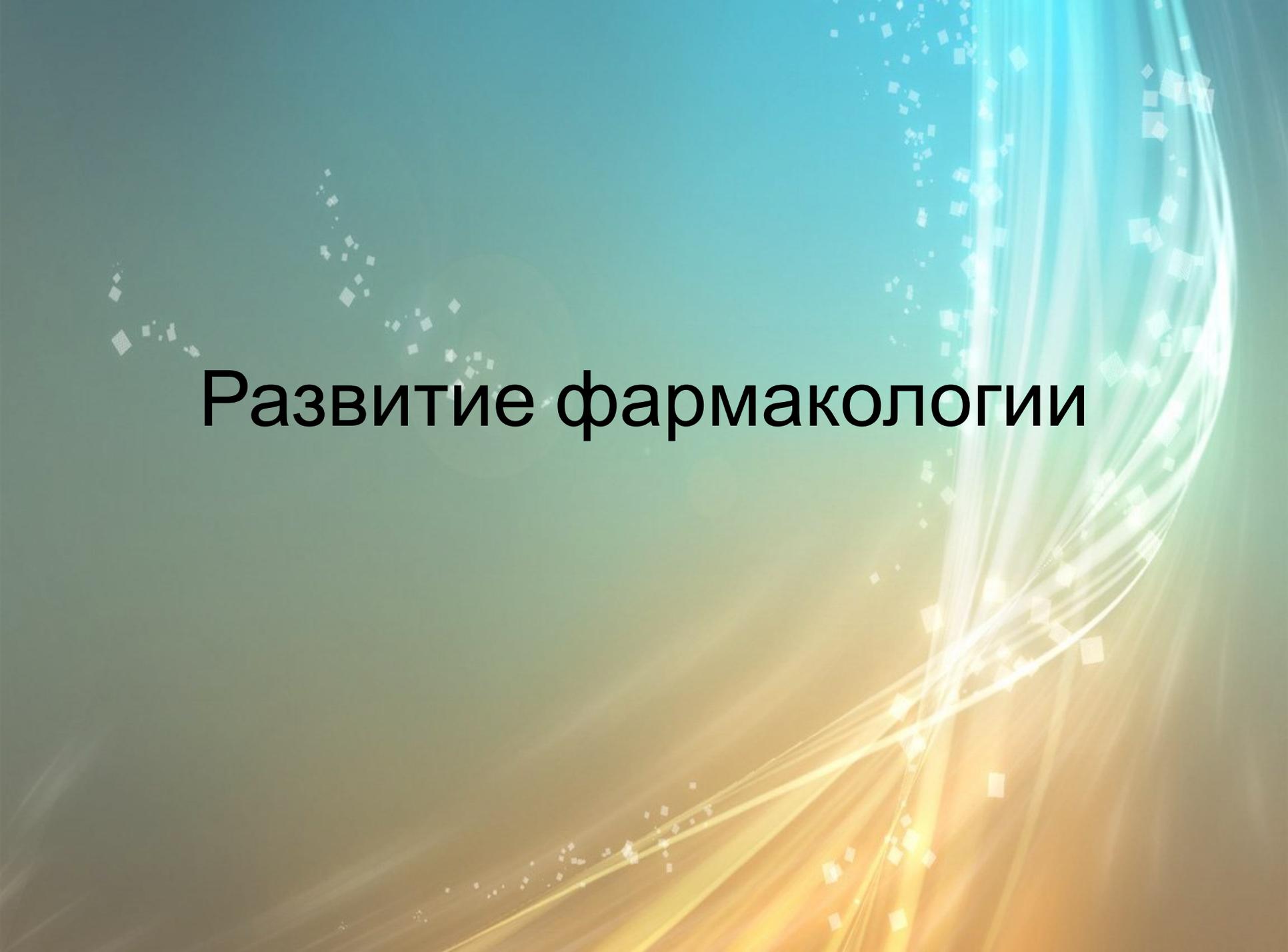
(COCl₂)



Применение отравляющих газов, Западный фронт



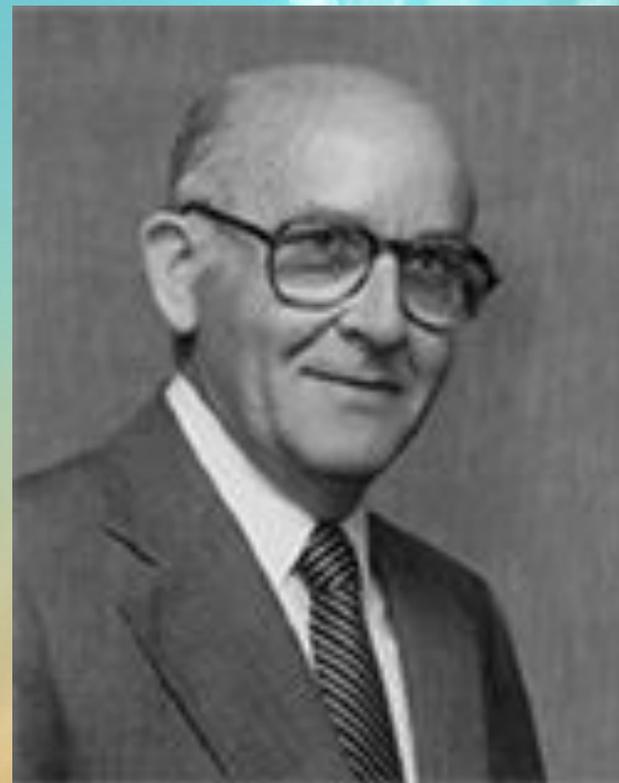
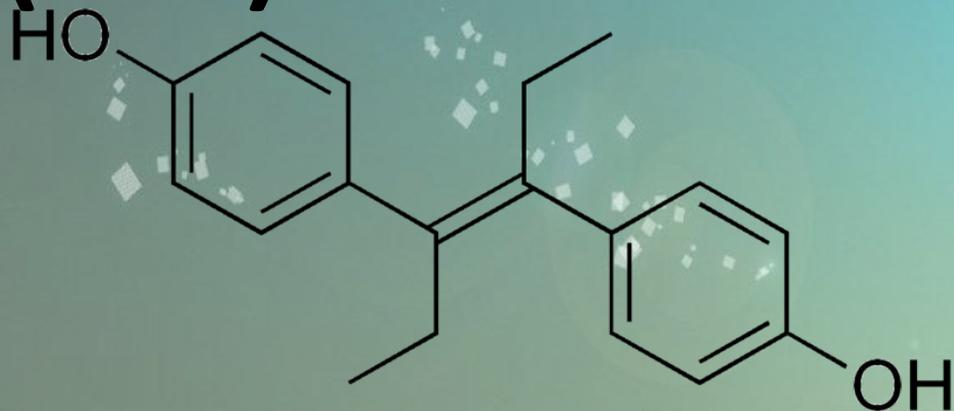
**Русские солдаты в противогазах на Восточном
фронте
(Первая мировая)**

The background features a gradient from teal at the top to yellow at the bottom. It is decorated with numerous thin, curved light streaks and scattered diamond-shaped particles, some of which are larger and more prominent, creating a sense of motion and energy.

Развитие фармакологии

Диэтилстилбестрол

(DES)

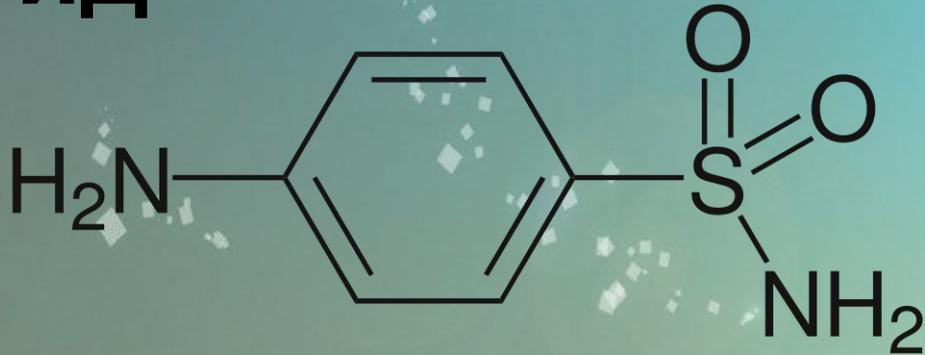


Леон Голберг
(1915 – 1987)

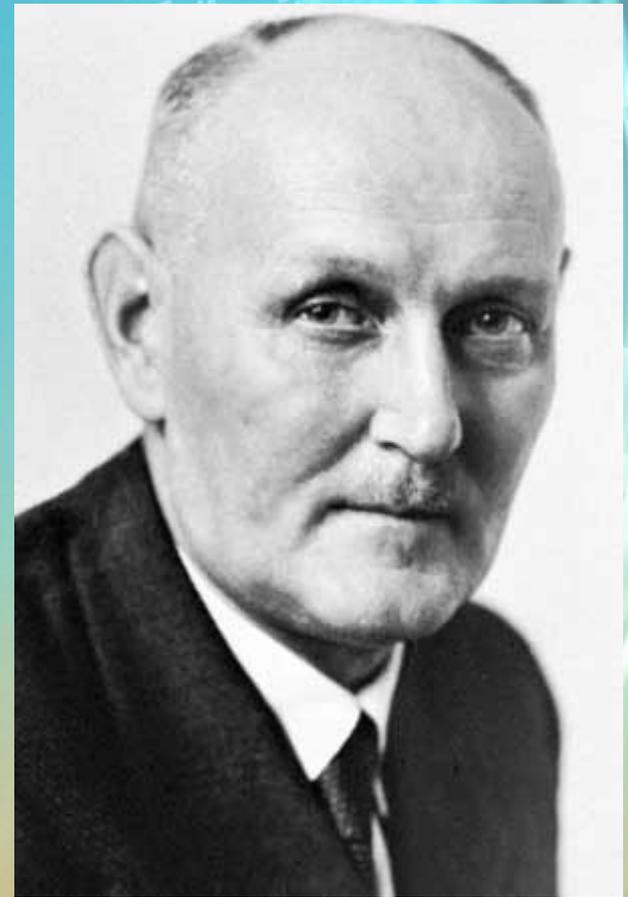
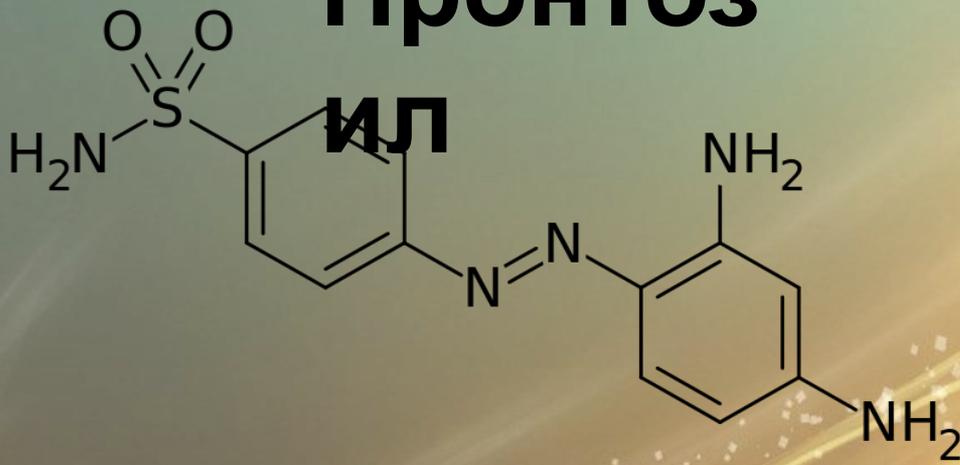
Токсиколог, впервые синтезировал и исследовал св-ва DES.



Сульфаниламид



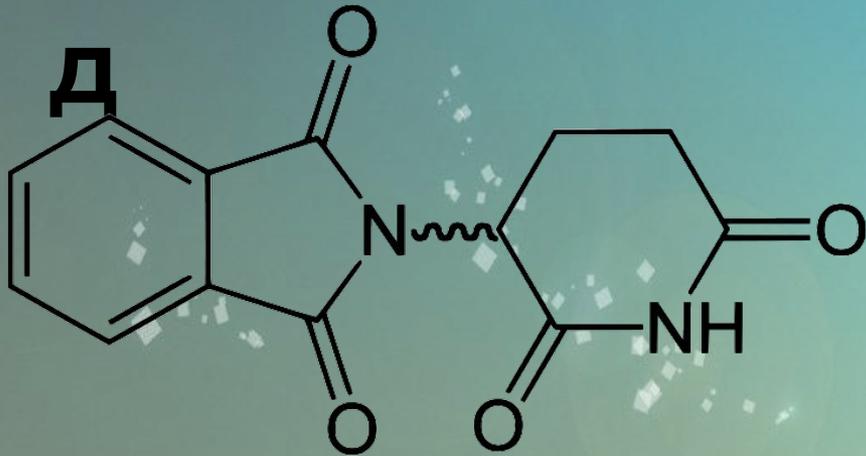
Пронтозил



Герхард
Домгала (1895–1964)

немецкий патолог и бактериолог, лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине (1939) «за открытие антибактериального эффекта пронтозила»

Талидоми



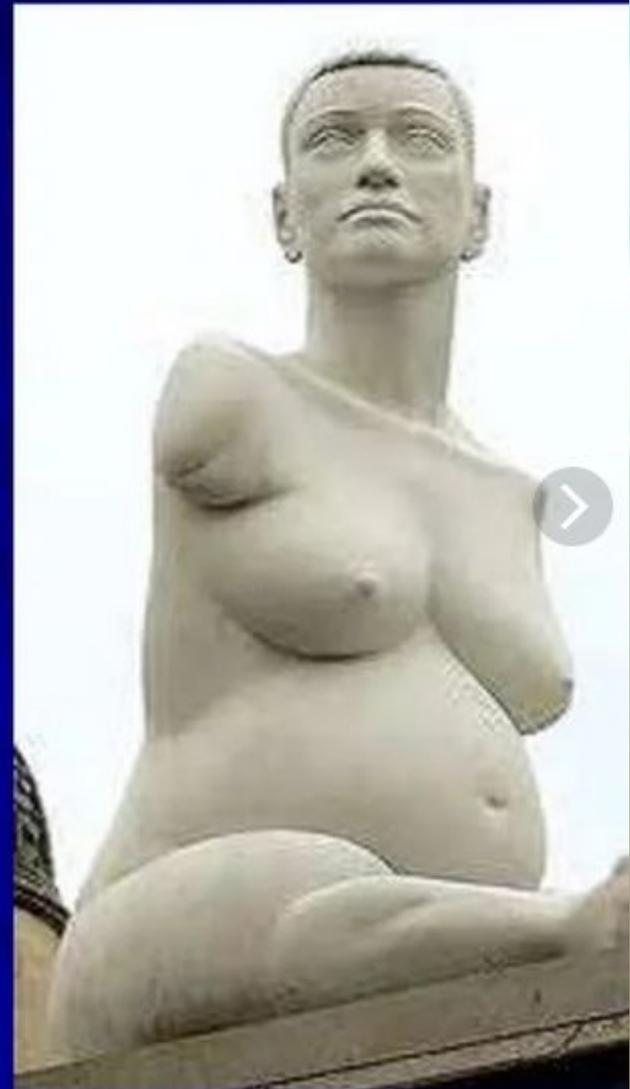
В 1962 году президент Джон Ф. Кеннеди (John F. Kennedy) вручил Келси Президентскую награду, и она стала второй женщиной, удостоившейся этой чести. Затем она продолжила свою работу в FDA, сыграв ключевую роль в формировании ряда положений по контролю за медикаментами. Келси ушла на пенсию только в 2005 году, в возрасте 90 лет, после 45 лет службы в FDA, а в 2010 году FDA учредило для своих служащих премию, названную ее именем. Кроме того, в ее честь названы школа в канадском городе Милл-Бэй (Mill Bay) и астероид.



**Фрэнсис Олдхэм Келси
(1914-)
Ph.D, доктор медицины,
фармаколог**

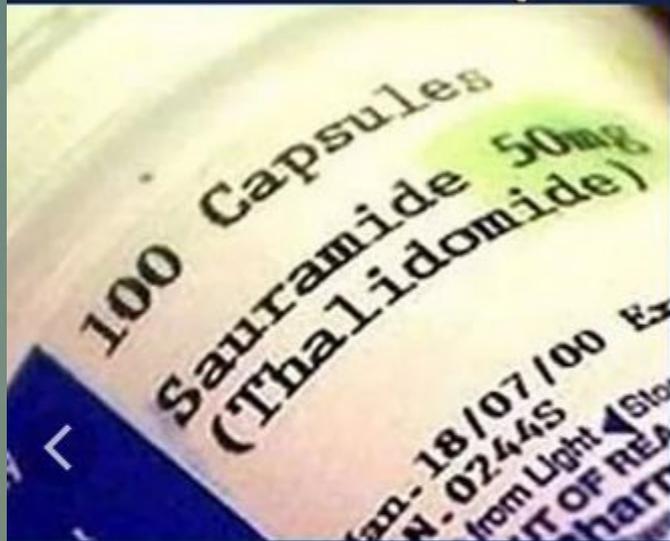
⌘ Талидомидовая трагедия

В период с 1956 по 1962 годы в ряде стран мира в результате применения талидомида порядка 40 000 человек получили периферический неврит, от 8000 до 12 000 новорождённых родились с физическими уродствами, из них лишь около 5000 не погибли в раннем возрасте, оставшись инвалидами на всю жизнь.



Лондон, 2005 г. Скульптор Марк Куинн, позировала Элисон Леп

Талидомидовая трагедия (1956-1962 гг.)



Silent Spring (1962)



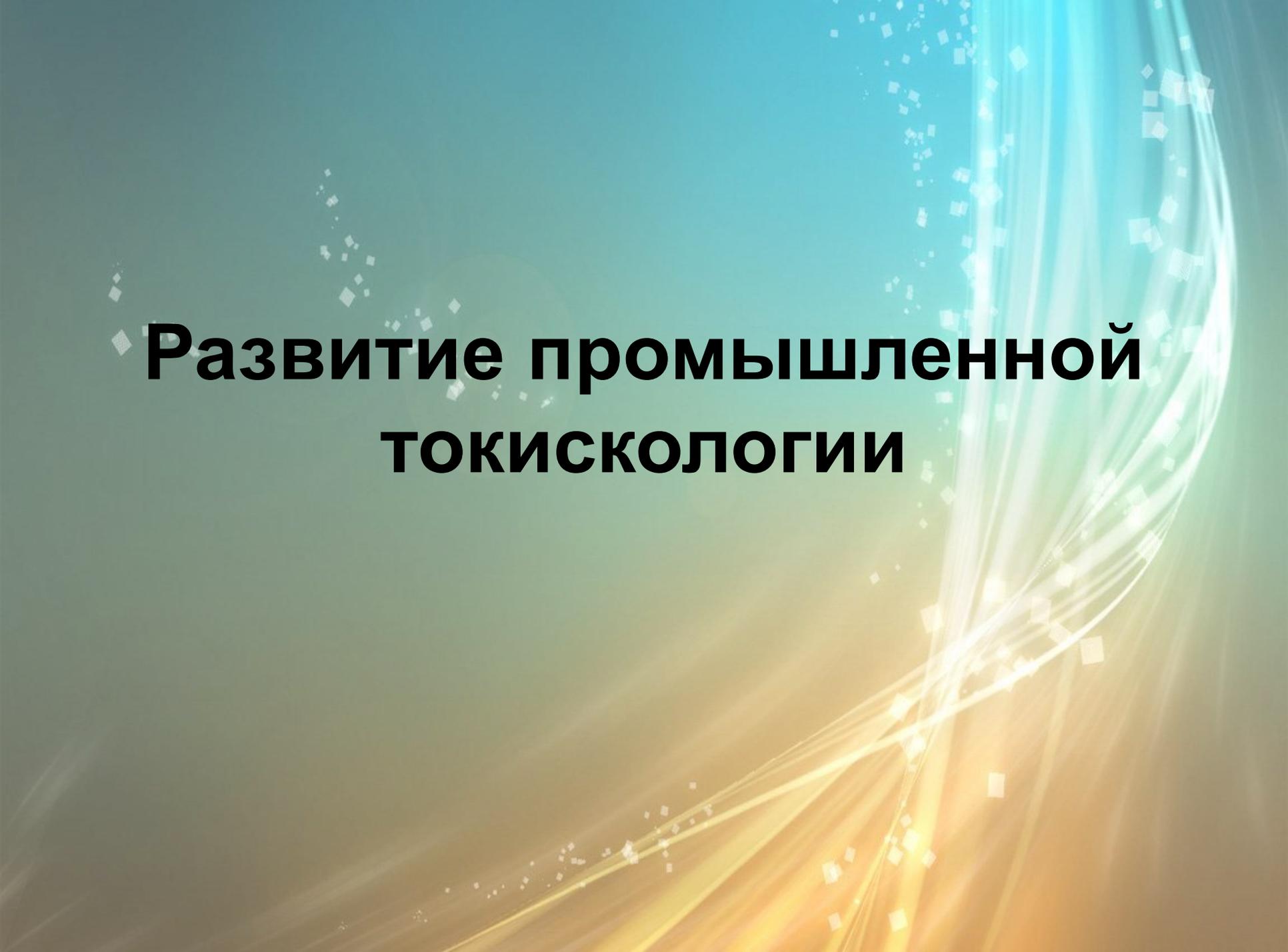
Рэйчел Карсон
(1907 — 1964)

американский биолог, деятель в
сфере охраны природы,
писательница

SILENT
SPRING

WITH AN INTRODUCTION BY
VICE PRESIDENT *Al Gore*

RACHEL
CARSON



Развитие промышленной ТОКИСКОЛОГИИ

Биоаккумуляция

DDT

Содержание ДДТ, экосистема озера Мичиган

- в донном иле озера — 0,014 мг/кг
- в ракообразных, питающихся на дне — 0,41 мг/кг
- в различных рыбах — 3-6 мг/кг
- в жировой ткани чаек, питающихся этой рыбой — свыше 200 мг/кг

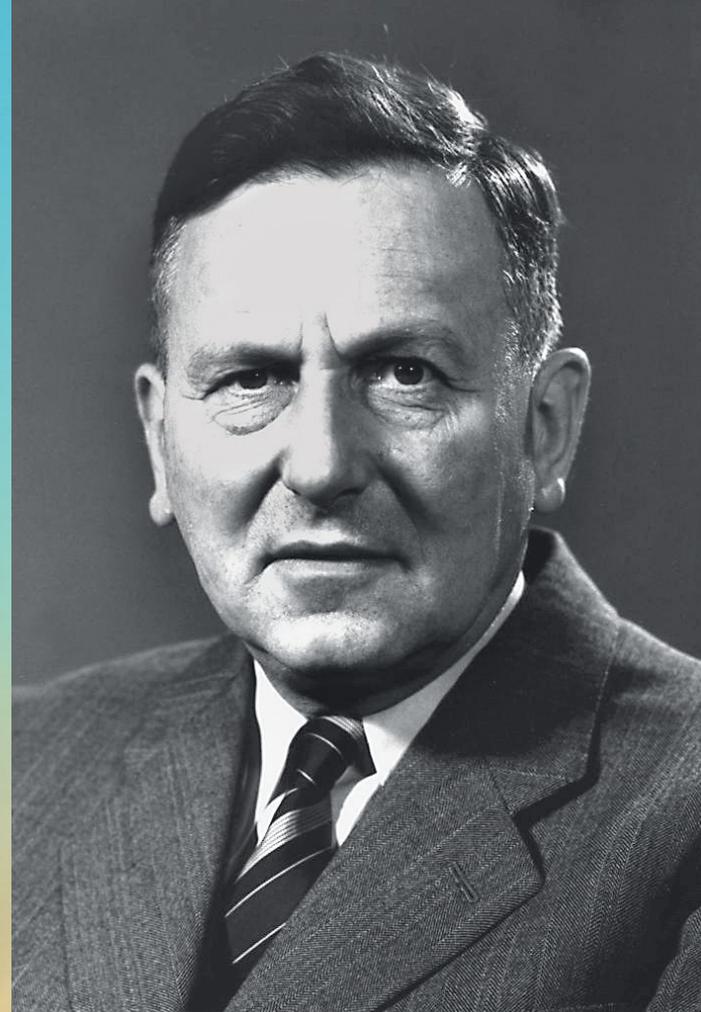
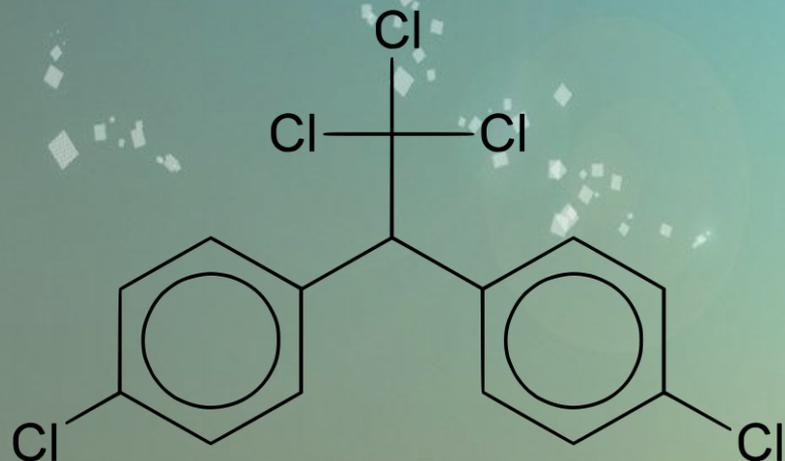
Применение



Применение ДДТ в США против комаров, 1958

DDT

1,1,1-Трихлор-2,2-ди(п-хлорфенил)
этан

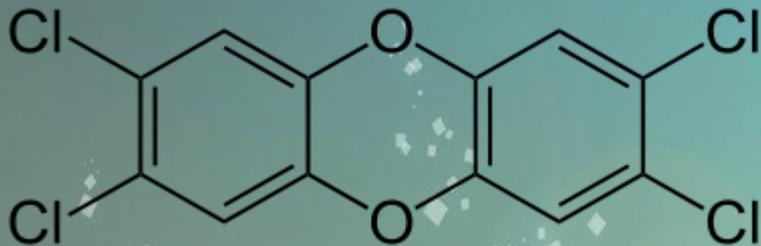


Мюллер, Пауль Герман
(1899 - 1965)
швейцарский химик, лауреат
Нобелевской премии (1948)
«за открытие высокой
эффективности ДДТ как
контактного яда».

Операция «Ranch Hand», Agent Orange



ТХДД



2,3,7,8-тетрахлордibenзо-пара-диоксин

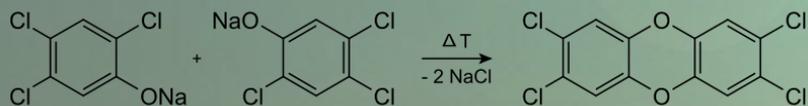


схема синтеза

Севезо (Seveso disaster) – техногенная катастрофа

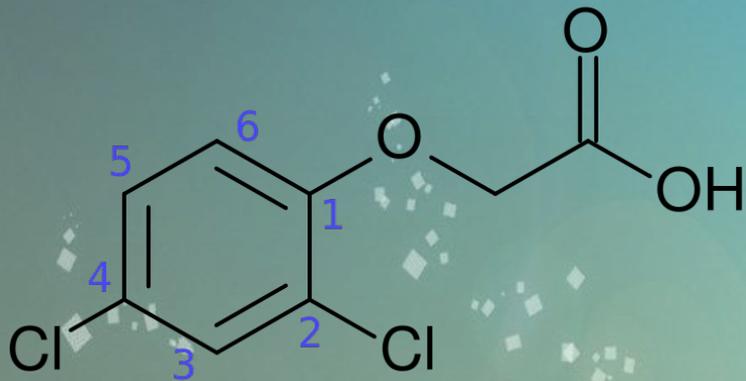
11 июля 1976 года произошла техногенная авария на заводе швейцарской фирмы ICMESA, несколько килограммов ТХДД были выпущены в атмосферу. Погибло огромное количество животных, большое содержание ТХДД было обнаружено в жировой ткани людей. Среди долговременных эффектов – увеличение процента заболеваемости миелоидной лейкемией и миеломными болезнями.

Диоксины – тривиальное название полихлорпроизводных дибензо[b,e]-1,4-диоксина. Являются кумулятивными ядами и относятся к группе опасных ксенобиотиков.

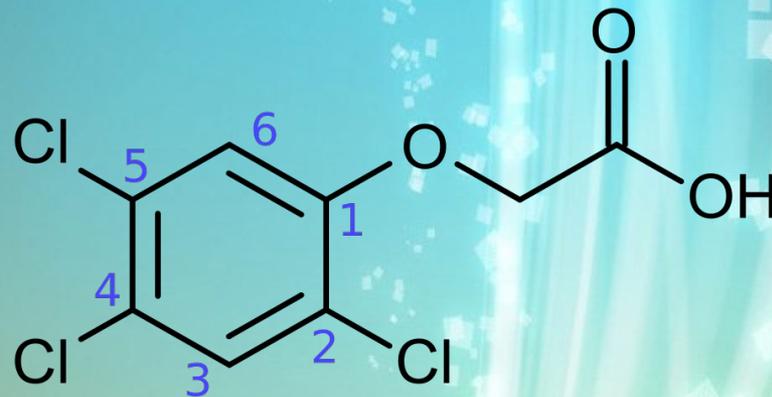
Диоксины – это глобальные экотоксиканты, обладающие мощным мутагенным, иммунодепрессантным, канцерогенным, тератогенным и эмбриотоксическим действием. Они слабо расщепляются и накапливаются как в организме человека, так и в биосфере планеты, включая воздух, воду, пищу. Величина летальной дозы для этих веществ достигает 10^{-6} г на 1 кг живого веса, что существенно меньше аналогичной величины для некоторых боевых отравляющих веществ, например, для зомана, зарина и табуна (порядка 10^{-3} г/кг).

Во время войны во Вьетнаме с 1961 по 1971 годы в рамках программы по уничтожению растительности «Ranch Hand» в качестве дефолианта применялся **Agent Orange** – смесь 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты (2,4-D) и 2,4,5-трихлорфеноксиуксусной кислоты (2,4,5-T), содержащая примеси полихлорбензодиоксинов. В результате из-за воздействия диоксинов пострадало значительное число как вьетнамцев, так и солдат, контактировавших с Agent Orange. Всего над Южным Вьетнамом было распылено 68 000 м³ дефолиантов, основную часть которых составлял Agent Orange.

Agent Orange



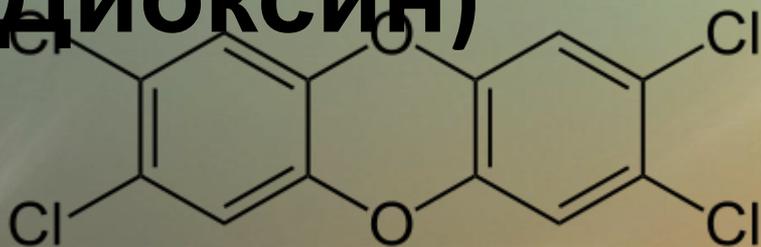
2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота
кислота



2,4,5-трихлорфеноксиуксусная
кислота

TCDD

(Диоксин)



2,3,7,8-тетрахлордибензо-пара-
диоксин

Связь с другими биомедицинскими науками

- Фармакология (изучение действия малых доз ядов, которое иногда позволяет обнаружить у них лечебные свойства и, наоборот, больших доз лекарств, часто приводящих к токсичности)
- Экспериментальная патология (изучение патогенеза отравления в условиях, когда этиология известна)
- Экспериментальная терапия (при изыскании средств для лечения отравлений)
- Клиника профессиональных болезней
- Биохимия, гистохимия, молекулярная биология и др.

Основные разделы ТОКСИКОЛОГИИ

- I **Общая**
- II **Частная**
- А). Медицинская
- Б). Судебная
- В). Военная
- Г). Ветеринарная
- Д). Фитотоксикология
- Е). Энтомотоксикология
- Ж). Промышленная
- Е). Клиническая (клиника профессиональных болезней)
- Ж). Радиационная

Взаимопроникновение различных областей токсикологии



Директивные органы и законы США, на основе которых принимаются решения об использовании хим. соединений :

Орган	Закон
The Food and Drug Administration	The Federal Food, Drug and Cosmetic Act
The Environmental Protection Agency	The Federal Insecticide, Fungicide, Rodenticide Act, The Toxic Substance Control Act, Resource Conservation and Recovery Act, The Safe Drinking Water Act, The Clean Air Act
The Occupational Safety and Health Administration	
The Consumer Product Safety Commission	
The Department of Transportation	

Развитие токсикологии

- Development of early advances in analytic methods
- Marsh, 1836: development of method for arsenic analysis
- Reinsh, 1841: combined method for separation and analysis of As and Hg
- Fresenius, 1845, and von Babo, 1847: development of screening method for general poisons
- Stas-Otto, 1851: detection and identification of phosphorus
- Early mechanistic studies
- F. Magendie, 1809: study of “arrowpoisons,” mechanism of action of emetine and strychnine
- C. Bernard, 1850: carbon monoxide combination with hemoglobin, study of mechanism of action of strychnine, site of action of curare
- R. Bohm, ca. 1890: active anthelmintics from fern, action of croton oil catharsis, poisonous mushrooms
- Introduction of new toxicants and antidotes
- R. A. Peters, L. A. Stocken, and R. H. S. Thompson, 1945: development of British Anti Lewisite (BAL) as a relatively specific antidote for arsenic, toxicity of monofluorocarbon compounds
- K. K. Chen, 1934: introduction of modern antidotes (nitrite and thiosulfate) for cyanide toxicity
- C. Voegtlin, 1923: mechanism of action of As and other metals on the SH groups
- P. Müller, 1944–1946: introduction and study of DDT (dichlorodiphenyltrichloroethane) and related insecticide compounds
- G. Schrader, 1952: introduction and study of organophosphorus compounds

Развитие токсикологии

- **G. Schrader, 1952: introduction and study of organophosphorus compounds**
- **R. N. Chopra, 1933: indigenous drugs of India**
- **Miscellaneous toxicologic studies**
- **R. T. Williams: study of detoxication mechanisms and species variation**
- **A. Rothstein: effects of uranium ion on cell membrane transport**
- **R. A. Kehoe: investigation of acute and chronic effects of lead**
- **A. Vorwald: studies of chronic respiratory disease (beryllium)**
- **H. Hardy: community and industrial poisoning (beryllium)**
- **A. Hamilton: introduction of modern industrial toxicology**
- **H. C. Hodge: toxicology of uranium, fluorides; standards of toxicity**
- **A. Hoffman: introduction of lysergic acid and derivatives; psycotomimetics**
- **R. A. Peters: biochemical lesions, lethal synthesis**
- **A. E. Garrod: inborn errors of metabolism**
- **T. T. Litchfield and F. Wilcoxon: simplified dose-response evaluation**
- **C. J. Bliss: method of probits, calculation of dosage-mortality curves**