



**Лекция**  
**ЭЛЕМЕНТЫ ТОКСИКОМЕТРИИ**  
**И КРИТЕРИИ ТОКСИЧНОСТИ ЯДОВ**

# План лекции:

1. ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЭКСПЕРИМЕНТ
2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ТОКСИКОМЕТРИИ
3. ПРОЯВЛЕНИЯ ДЕЙСТВИЯ ЯДА

# 1.ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЭКСПЕРИМЕНТ

Нарастающее загрязнение окружающей среды привело к необходимости **токсикологического контроля** воздуха, воды, почвы, продуктов сельскохозяйственного производства.

Практический интерес представляют концентрации ядов в воздухе, а также дозы веществ, поступающих через кожу или желудочно-кишечный тракт.

Токсикология занимается изучением природы и механизма токсических повреждений, а также количественной оценкой всего спектра биологических изменений, обусловленных воздействием химических веществ.

**Первоочередной целью токсикологических исследований является определение действия химического вещества на биологические системы и получение данных о зависимости доза — эффект для данного вещества.**

Изучение зависимости между количеством яда и его эффектом (доза — эффект) проводят в остром, подостром и хроническом экспериментах.

Основное различие между ними состоит в применяемых дозах и продолжительности воздействия химического вещества.

**Каждый из методов требует, чтобы группы здоровых лабораторных животных, содержащихся при соответствующих условиях, подвергались воздействию градированных доз исследуемого вещества.**

**Для этих целей обычно используют крыс, мышей, морских свинок, кроликов, хомяков, но в некоторых случаях может возникнуть необходимость включения в исследование других видов животных.**

<b>Группа животных</b>	<b>Особенности корма</b>	<b>Количество животных, голов</b>
<b>Контрольная</b>	<b>ОР (основной рацион) + корма контрольного варианта</b>	<b>10</b>
<b>1 опытная «Cd 0,5 ПДК»</b>	<b>ОР + корма варианта «Cd 0,5 ПДК»</b>	<b>10</b>
<b>2 опытная «Cd 1 ПДК»</b>	<b>ОР + корма варианта «Cd 1 ПДК»</b>	<b>10</b>
<b>3 опытная «Cd 2 ПДК»</b>	<b>ОР + корма варианта «Cd 2 ПДК»</b>	<b>10</b>



● **Острым отравлением** называют заболевание, возникающее после однократного воздействия токсического вещества. Оно имеет место в случаях содержания вредного вещества, в десятки и сотни раз превышающего ПДК.

Такое отравление может закончиться быстрым выздоровлением, вызвать стойкие нарушения здоровья либо оказаться смертельным. Острое отравление вызывают пары бензина, сероводород, бромистый метил, сероуглерод.

**Хроническим отравлением** называют заболевание, развивающееся после систематического длительного воздействия малых концентраций или доз вредного вещества.

При однократном поступлении дозы этих веществ не вызывают симптомов отравления.

Наименьшие концентрации вредного вещества, вызывающие тот или иной эффект, называют **пороговыми**. Пороговые концентрации, вызывающие острое отравление, всегда значительно больше, чем вызывающие хроническое отравление.

**Определение пороговых концентраций в хроническом опыте длится не менее 4 мес.**

При выявлении порогов используют такие показатели реакций, как двигательная активность, масса опытного животного, мышечная сила, нервно-мышечная возбудимость, состояние терморегуляции, функции печени, почек, сердечно-сосудистой системы, биохимические показатели крови.

<b>Показатели</b>
<b>Общий белок, г/л</b>
<b>Альбумины, г/л</b>
<b>Глобулины, г/л</b>
<b><u>Альбумины</u></b>
<b><u>Глобулины</u></b>
<b>Тимоловая проба, ед</b>
<b>АСТ, МЕ/л</b>
<b>АЛТ, МЕ/л</b>
<b>Билирубин, моль/л</b>
<b>Холестерин, ммоль/л</b>
<b>Глюкоза, моль/л</b>
<b>Мочевая к-та мкмоль/л</b>
<b>Молочная кислота, моль/л</b>
<b>Мочевина, моль/л</b>
<b>Креатинин, мкмоль/л</b>

В опыте яды вводятся подкожно, внутривенно, перорально, с помощью ингаляционных затравок.

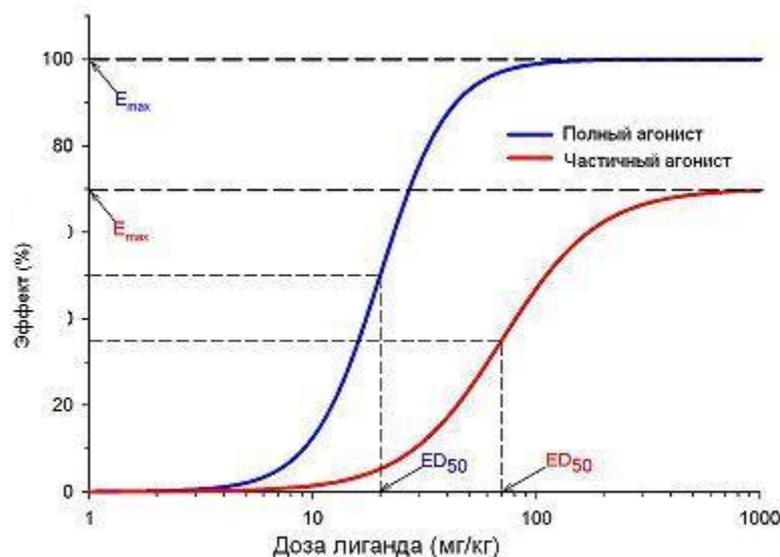
Эффект при воздействии на организм, условно делят на

- смертельные дозы или концентрации (LD и LC)
  - и несмертельные, или эффективные, вызывающие любой эффект, кроме смертельного (ED и EC).
- 
- **Смертельной дозой** называют количество вещества,
  - поступившего в организм и вызвавшего гибель животных. Критериями
  - оценки токсических эффектов веществ являются величины LD<sub>0</sub>,
  - LD<sub>16</sub>, LD<sub>50</sub>, LD<sub>84</sub>, LD<sub>100</sub> (или LC<sub>0</sub>, LC<sub>16</sub>, LC<sub>50</sub>, LC<sub>84</sub>, LC<sub>100</sub>),
  - соответствующие дозам (или концентрациям) вещества, вызывающего
  - гибель в эксперименте 0, 16, 50, 84 и 100 % подопытных
  - животных.
  - Дозы действующего вещества выражаются в единицах
  - массы или объема яда на единицу массы животного (мг/кг или
  - мл/кг), а его концентрации — в единицах массы на единицу
  - объема (мг/м<sup>3</sup>, мг/л), в процентах, в частях на миллион.

- **Зависимость между дозами (концентрациями) действующих веществ (по оси абсцисс) и эффектом в виде процента погибших животных (ось ординат) может быть выражена графически в виде кривых доза — эффект, чаще имеющих S-образную форму.**

Изучение зависимости доза-эффект и построение соответствующих моделей является основным элементом для определения интервала терапевтических и безопасных доз и / или концентраций лекарств или других химических веществ, с которыми сталкивается человек или другой биологический объект.

**Наиболее часто используемые тесты на острую токсичность включают определение средней летальной (смертельной) дозы (LD50) соединения. LD50 определена как «статистически полученное выражение разовой дозы вещества, которая вызывает гибель 50 % животных».**



## Острое отравление

- Пороговая, или минимальная, токсическая доза при однократном введении токсического вещества определяет нижнюю зону острой токсичности вещества.
- Но уловить те слабые функциональные изменения, которые характеризуют пороговое действие, нелегко. **В таких случаях наиболее применимы интегральные методики.**
- При выявлении верхнего параметра токсичности вещества следует учитывать, как быстро наступают симптомы отравления и смерть. Эти наблюдения могут в какой-то степени характеризовать токсикодинамику яда.
- Обычно можно разграничить несколько стадий острого отравления:
  - 1) скрытая стадия, которая продолжается от момента введения яда до первых признаков его действия на организм;
  - 2) продромальная стадия, характеризующаяся начальными, неясными и нетипичными явлениями;
  - 3) стадия нарастания отравления;
  - 4) стадия высшего развития, когда все симптомы отравления, представляющие характерную для данного яда картину, достигают наибольшей силы.

**Эта стадия заканчивается гибелью животного или переходит в пятую стадию разрешения, когда начинается явное уменьшение действия яда.**

## Реакция на отравление

Токсические вещества в начале своего действия часто вызывают у животных явления возбуждения центральной нервной системы, как правило, сопровождающиеся повышенной двигательной активностью.

Животные усиленно, часто беспорядочно, двигаются, прыгают, бросаются на стенки клетки. Иногда наблюдаются явления стереотипии: например, мыши бегают по кругу, крысы вращаются вокруг своей оси, как бы вальсируют.

Реакция животных на незначительные раздражения бывает резко повышенной вплоть до агрессивной.

- Походка у животных становится шаткой, движения — некоординированными.
- Начинаются судорожные явления. При этом признаки возбуждения нередко сменяются угнетением центральной нервной системы. Явления угнетения в зависимости от механизма действия яда могут возникнуть и с самого начала отравления, без предварительного периода возбуждения.
- Животные перестают двигаться, иногда как бы «застывают» на месте, сбиваются в кучку.
- Реакция на раздражители сначала понижается, а затем животные вообще перестают реагировать на какие бы то ни было раздражители, в том числе и болевые.
- Наступает так называемое боковое положение, в некоторых случаях, когда тонус мышц повышен, животным можно придавать любое, даже неестественное положение. Боковое положение может переходить в коматозное состояние.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ТОКСИКОМЕТРИИ

- **Токсикометрия** — это преимущественно экспериментальный раздел токсикологии.
- Получение количественных оценок действия ксенобиотиков требует реализации трех исследовательских этапов:  
**планирования эксперимента, его проведения и получения количественных оценок, интерпретации результатов.**

*При этом прежде всего учитывают показатели токсичности исследуемого вещества, его потенциальную опасность, концентрации яда в окружающей среде или его дозы (при попадании вещества в организм, например, через рот), способные вызвать отравление.*

**Токсический эффект всегда есть результат взаимодействия трех факторов: организма, количества вещества и времени.**

## Принципиально возможны три типа токсикологических экспериментов:

- **Эксперименты по установлению связи между дозой или концентрацией яда и токсическим эффектом.** Такие эксперименты осуществляются наиболее часто. К ним относятся, например, опыты по определению среднесмертельных доз и концентраций.
- **Эксперименты по установлению зависимостей между временем воздействия яда и эффектом.** В ряде случаев зависимости время — эффект имеют большое значение, например, при установлении предельно допустимых концентраций вредных веществ для атмосферного воздуха.
- **Эксперименты по установлению связей между дозой или концентрацией яда и временем наступления фиксированного токсического эффекта.** Примером экспериментов, относящихся к этому типу, являются опыты по изучению кумулятивных свойств ядов.

## Токсичность химических соединений

- Токсичность химических соединений зависит от ряда параметров: химической структуры вещества, его физико-химических свойств, условий воздействия на организм (доза, концентрация, время действия и т.д.).

### Большое значение имеет путь введения изучаемого вещества:

ингаляционный — с вдыхаемым воздухом;

пероральный — введение в желудок (через рот);

перкутанный — поступление через кожу;

внутримышечный, внутрибрюшинный, внутривенный, внутрикожный и др.

- Каждый путь имеет свои особенности, которые необходимо учитывать при проведении токсикологического эксперимента, так как эффект при различном поступлении вещества может быть неодинаковым.
- Скорость всасывания вещества при различных способах введения также неодинакова. Неидентичной может быть и клиническая картина отравления при действии токсиканта, поступающего в организм различными путями.

## ПРОЯВЛЕНИЯ ДЕЙСТВИЯ ЯДА

Яды, оказывая разностороннее и сложное действие на организм, могут вызывать следующие патологические процессы:

- воспаление,
- дистрофические изменения,
- лихорадку,
- аллергические состояния,
- опухолевый процесс (канцерогенез),
- нарушения в развитии плода (тератогенез),
- повреждение наследственного аппарата (мутагенез).

Наиболее распространенной и хорошо заметной формой проявления патологической реакции на действие ксенобиотиков является **воспаление**.

*Воспаление - защитно-приспособительная местная реакция организма на действие различных повреждающих факторов, одна из наиболее частых форм реагирования организма на патогенные раздражители.*

Хорошо растворимые в воде или жирах ксенобиотики вызывают воспаление непосредственно в точке приложения — на коже, слизистых оболочках глаз, в верхних дыхательных путях, пищеварительном тракте (сильные кислоты, щелочи, соли тяжелых металлов, нитрогазы, хлор).

**Дистрофия** — сложный патологический процесс, в основе которого лежит нарушение клеточного метаболизма, ведущее к структурным изменениям.

Изменения в виде различных **дистрофий** (белковой, углеводной, жировой) в почках, печени, миокарде, головном и спинном мозге обнаруживаются при очень многих острых и хронических интоксикациях.

- **Типичную лихорадку**, сопровождающуюся резким повышением температуры тела, можно наблюдать при вдыхании быстро окисляющихся на воздухе паров меди, ртути, кобальта, никеля, сурьмы и особенно цинка.
- Высокодисперсные пары оксидов металлов, проникая в глубоко расположенные отделы дыхательных путей, легко денатурируют белки тканей. Всасывание этих, ставших чужеродными для организма белков и вызывает асептическую лихорадку.

Тяжелые формы острых отравлений обычно сопровождаются проявлением выраженных признаков кислородного голодания организма — гипоксии.

**Различают пять основных типов гипоксии:**

- **экзогенную** (снижение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе),  
**дыхательную** (угнетение функции дыхательного центра и дыхательных мышц),
  - **циркуляторную** (нарушение микроциркуляции крови),
  - **гемическую** (нарушение транспорта кислорода кровью),
  - **тканевую** (нарушение окислительных процессов в ферментных системах тканей).
- Патофизиологические механизмы кислородного голодания обычно вызваны воздействием ядов на определенные внутриклеточные ферментные системы.

- В зависимости от поражения тех или иных органов и систем токсические вещества делят на нейротропные, гепатотропные, нефротоксичные, кардиотоксичные, яды крови.
- По специфическому действию различают аллергены, тератогены, мутагены, канцерогены.



Спасибо за  
ВНИМАНИЕ