

Токсичность и опасность химических веществ

Токсикометрия

Епифанцев
Александр Владимирович

~ 30 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

- Неорганические
- Органические

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

Токсикология

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

Токсичность

имманентное свойство всех веществ, которое характеризует его способность наносить вред организму (биологической системе) немеханическим путем.

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.)

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.

1927 г. - J.W. Trevan, определение токсичности веществ на экспериментальных животных.

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**).

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

где **W** – токсодоза при ингаляции

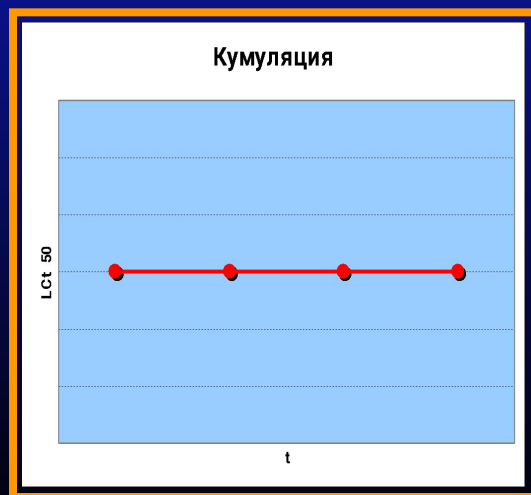
формула нобелевского лауреата

Фрица Габера
(1915г. Германия, ОВ)

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 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.).

ED₅₀ – среднеэффективная доза (медианная)

EC₅₀ – 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.**

LD₅₀ – среднесмертельная (медианная) доза

LC₅₀ – среднесмертельная (медианная) концентрация

*LCt₅₀ – 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.**

ID₅₀ – средняя выводящая из строя доза

*IC₅₀ – средняя выводящая из строя
концентрация*

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

pD_{50} – средняя пороговая (медианная) доза

pC_{50} – средняя пороговая (медианная) концентрация

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

Lim C – пороговая концентрация

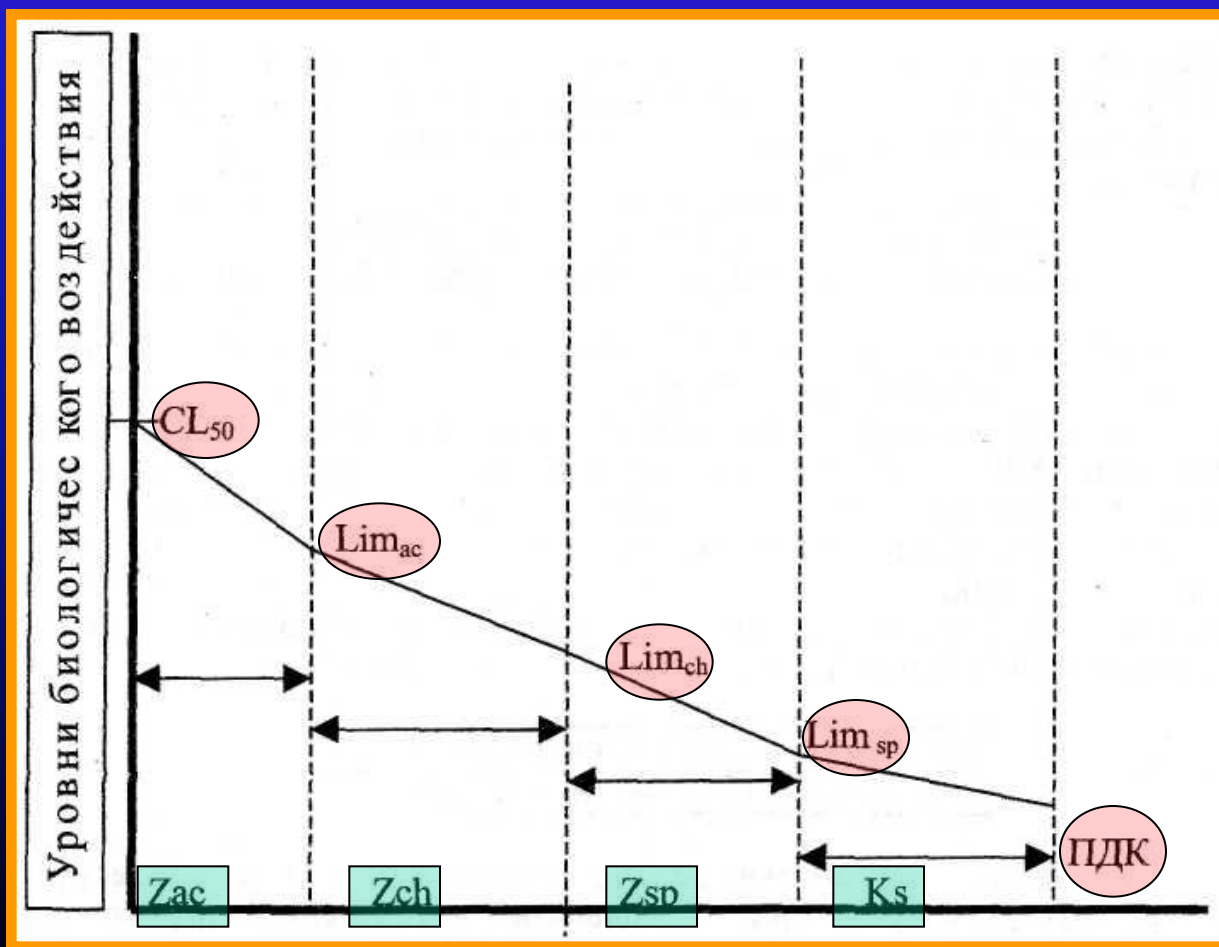
Дозы в токсикологии

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)

Основные токсикометрические параметры

<u>Экспериментальные</u>	<u>Производные</u>
Смертельные дозы и концентрации LD_{50} , LD_{84} , LD_{16} и LC_{50} , LC_{84} , LC_{16}	Зона смертельного действия $Z_I = LD_{84} / LD_{16}$ или $Z_I = LC_{84} / LC_{16}$
Коэффициент межвидовой чувствительности КВЧ	Зона острого действия $Z_{ac} = LC_{50} / Lim_{ac}$
Порог острого действия Lim_{ac}	
Порог избирательного действия $Lim_{ac\ sp}$	
Порог хронического действия Lim_{ch}	Зона специфического действия $Z_{sp} = Lim_{ac} / Lim_{ac\ sp}$
Коэффициент кумуляции K_{cum}	Зона хронического действия $Z_{sp} = Lim_{ac} / Lim_{ch}$
Порог отдаленных эффектов $Lim_{ch\ sp}$	Зона биологического действия $Z_{b.ef} = LC_{50} / Lim_{ch}$
Безопасные уровни воздействия ОБУВ, ПДК, МДК	Коэффициент запаса $K_s = Lim_{ch} / ПДК$ 16

Соотношение параметров токсикометрии



Факторы, влияющие на токсичность ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

1. Видовые различия (КВЧ)
2. Внутривидовые различия
 - пол
 - возраст
 - состояние организма
 - индивидуальная чувствительность
3. Условия среды
 - температура
 - давление
 - влажность
 - вибрация и пр.
4. Путь введения токсиканта
 - ингаляционный
 - в/желудочный
 - ч/кожный
 - в/венный
 - в/мышечный
 - 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 глаз 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

Методы определения токсикометрических параметров

1. Расчетные
2. Экспериментальные

1. Расчетные методы

Позволяют производить предварительный расчет LD_{50} и LC_{50} токсикантов различных групп по параметрам физико-химических свойств с помощью специально разработанных математических уравнений

Например: для хлорированных алифатических углеводородов с $t_{кип.}^{\circ} < 160^{\circ}C$:

$$Lg LC_{50} \text{ мМ/дм}^3 = 0,81 - 0,0059 M - 0,0107 t_{кип}^{\circ}$$

2. Экспериментальные методы

В основе методов определения токсичности лежит нахождение зависимости «доза-эффект».

Зависимость «доза-эффект» существует на всех уровнях организации живой материи:
от молекулярного до популяционного.

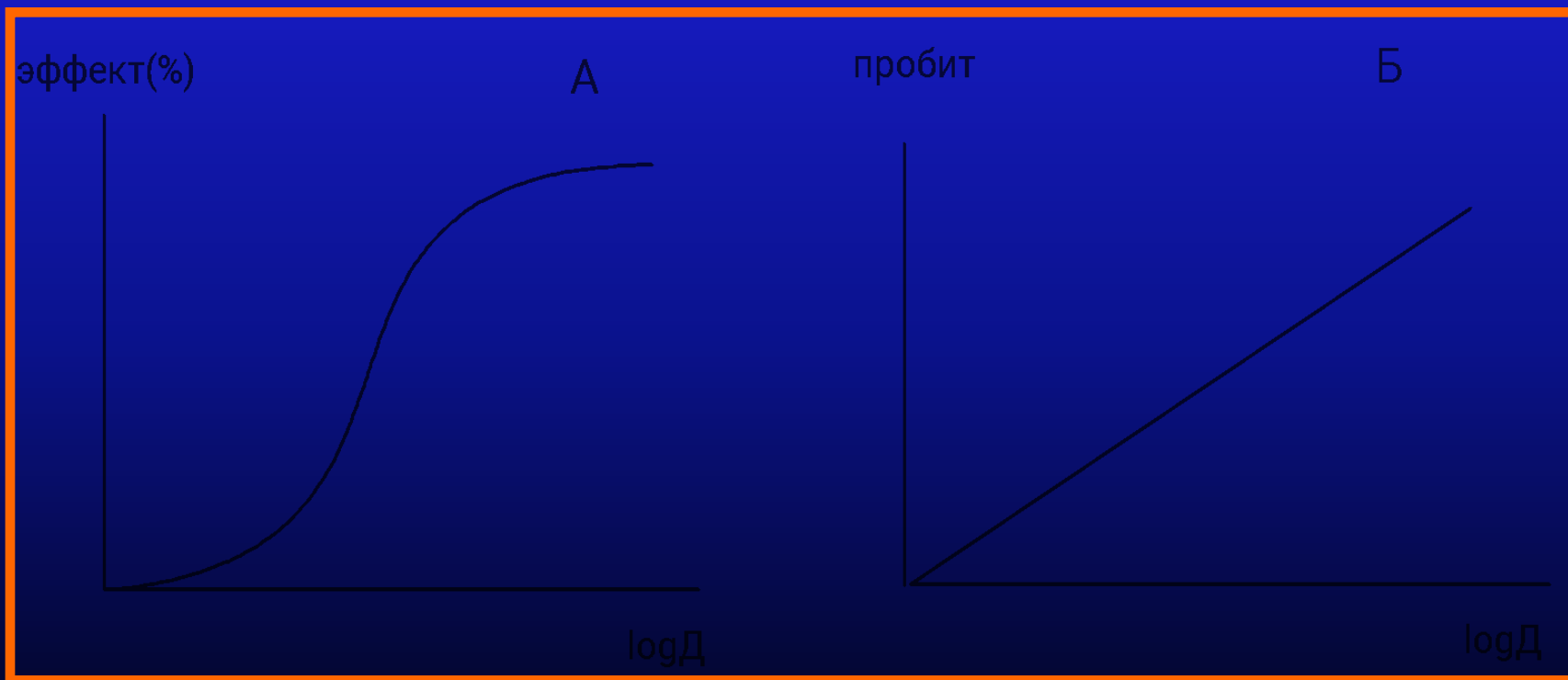
Закономерность:

с увеличением дозы – увеличивается степень повреждения системы; в процесс вовлекается все большее число составляющих ее элементов.

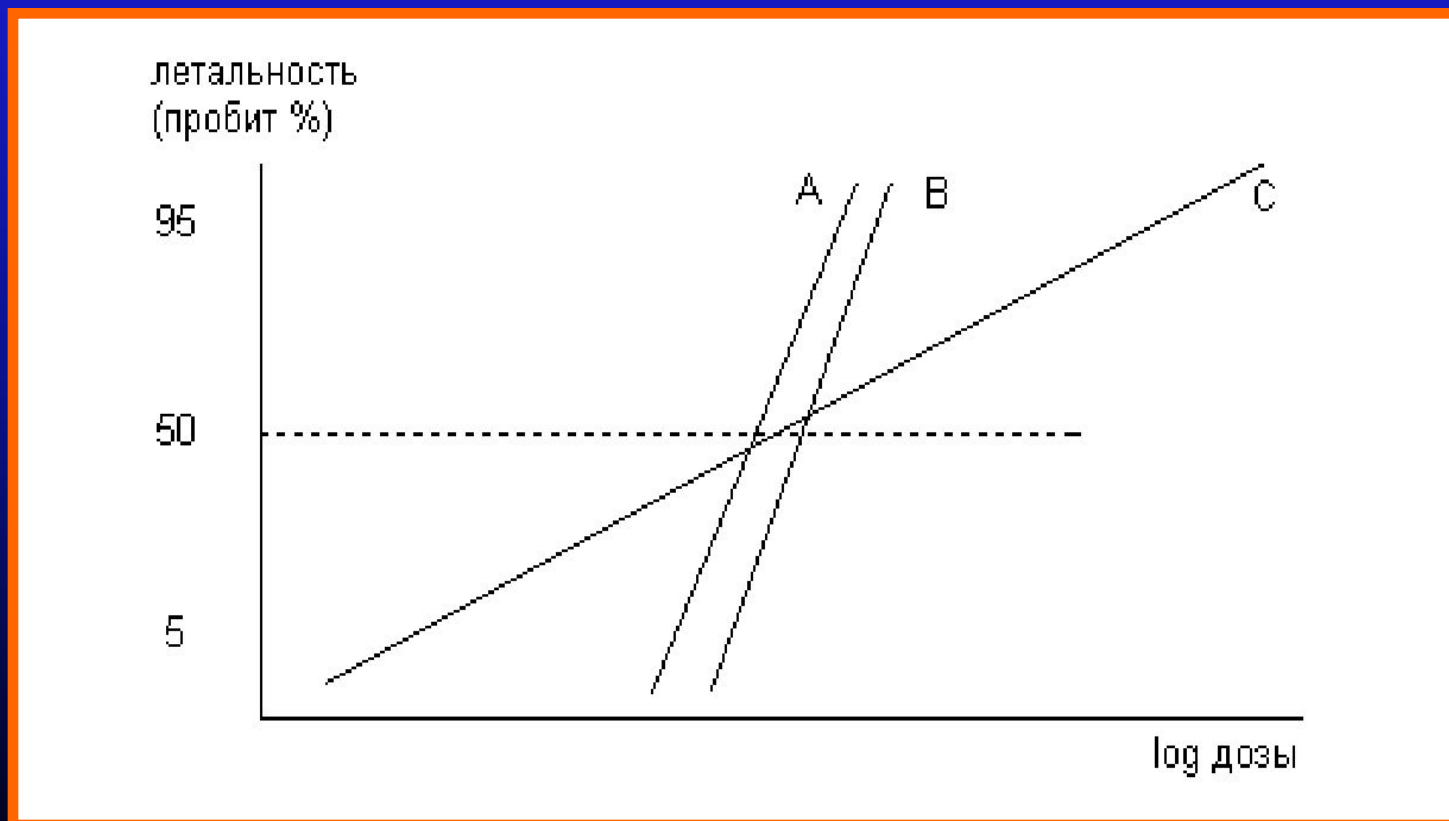
Метод формирования подгрупп животных

Один из методов состоит в формировании в группе животных нескольких подгрупп. Животным одной подгруппы токсикант вводят в одной дозе, а в каждой последующей доза увеличивается. С увеличением дозы увеличивается часть животных, у которых развился оцениваемый эффект. Получаемая зависимость представляет собой кумулятивную кривую частот распределения.

Преобразование экспериментальных данных определения зависимости «доза-эффект»



Зависимости «доза-эффект» токсикантов с близкими значениями величин LD_{50} , но различной крутизной наклона



Классификация ксенобиотиков по степени токсичности

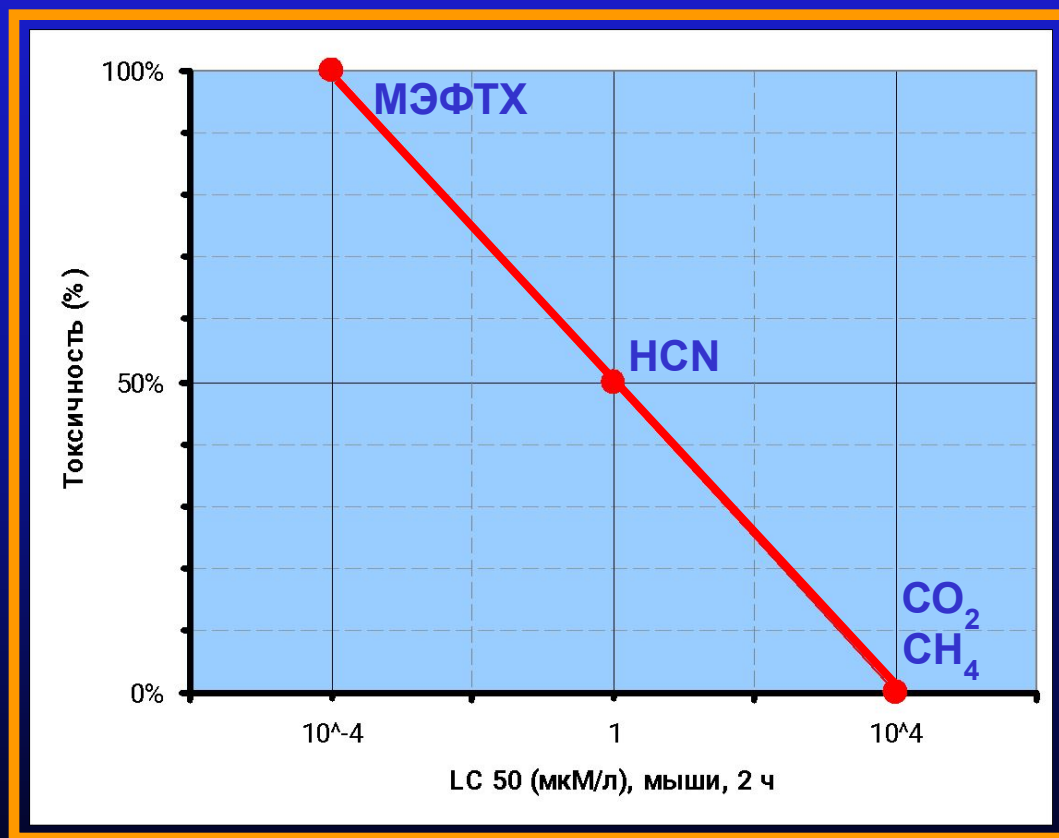
Степень токсичности	Энтеральное введение ЛД ₅₀ (мг/кг)	Ингаляционное введение	
		ЛК ₅₀ (мг/л)	ПДК (мг/м ³)
Чрезвычайно токсичные	менее 15	менее 1	менее 1
Высокотоксичные	15 - 150	1 - 10	10
Умеренно токсичные	151 - 1500	11 - 40	100
Малотоксичные	более 1500	более 40	более 100

(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

Непрерывная шкала токсичности химических веществ



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) КВНО - 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)

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

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
КВНО*	> 300	300-30	29-3	> 3

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

Стадии токсикологической оценки

I. Предварительная токсикологическая оценка

- анализ литературы (строение, физ.-хим свойства, применение, производство)
- расчет параметров токсикометрии (по хим. структуре, физ.-хим. свойствам)

II. Токсикологическая экспертиза - (ориентир. ПДК, ОБУВ и пр. по расчету и по аналогии)

- то же
- острые и подострые опыты на животных: общая клиника, морфология, LD_{50} , Z_l , LC_{50} , КВИО, Lim_{ir} (кожа, глаза)

III. Токсикологическая паспортизация

1. Первичный токсикологический паспорт - (ориентир. ПДК, ОБУВ и пр. по расчету и по аналогии)

- то же
- Lim_{ac} , Z_{ac} , K_{cum}

2. Полная токсикометрия - (ПДК, ОБУВ и пр.)

- то же,
- хронические опыты (Lim_{ch} , Z_{ch} , K_s)
- изучение отдаленных эффектов (канцерогенность, тератогенность, эмбрио-, гонадотоксичность и пр.)

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.