

**ДИСЦИПЛИНА: Токсикологический контроль пищевых
продуктов**

Лекция № 7

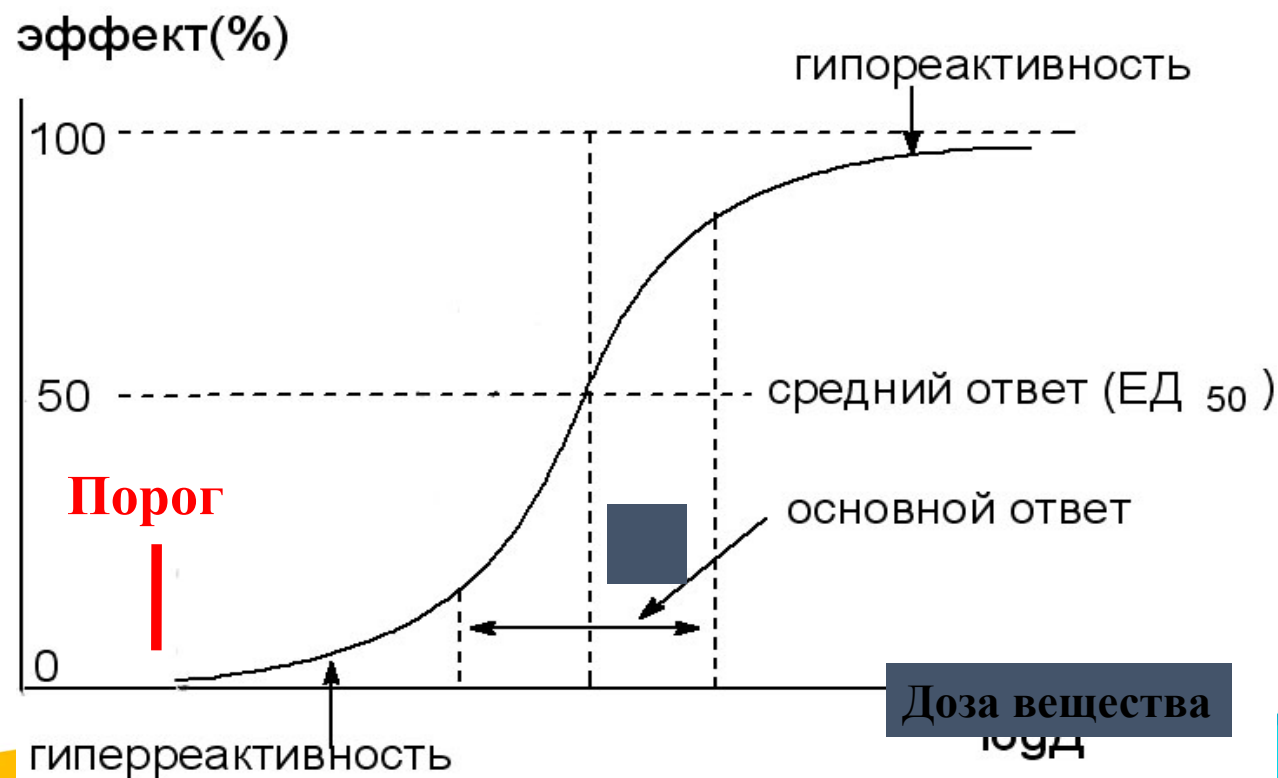
Тема: Токсикометрия. Основы санитарно-гигиенического нормирования

Азимова Санавар Туглуковна
PhD доктор, ассоц. проф. кафедры БиКПП
Раб.тел.:8 (727) 396-71-33 (вн. 118)
эл.адрес: sanaazimova@mail.ru

План

- 1 Определения токсикометрии
- 2 Попытки определения понятия «ЯД»
- 3 Структура токсикологии
- 4 Цель и задачи токсикологии
- 5 Токсикокинетика и токсикодинамика
- 6 Токсические дозы и концентрации
- 7 Дозы в военной токсикологии
- 8 Основные токсикометрические параметры

Токсикометрия – определение количественных характеристик токсичности веществ



Кривая доза-эффект

Toxicon – яд, logos – наука

Токсикология – область медицины, изучающая физические, химические свойства ядов (вредных и отравляющих веществ), механизмы их действия на организм человека и разрабатывающая методы диагностики, лечения и профилактики отравлений (Энциклопедический словарь медицинских терминов, 1982 г.)

Токсикология – наука, изучающая закономерности развития и течения патологического процесса (отравления), вызванного воздействием на организм человека или животного ядовитых веществ (Голиков С.Н., 1972 г.)

Токсикология – это область медицины, изучающая законы взаимодействия живого организма и яда (Лужников Е.А., 1994 г.)

“Ядами называются вещества, которые будучи введены в организм в малых количествах, в силу своих химических свойств, могут причинить расстройство здоровья или самую смерть” (Косоротов Д.П., 1907 г.)

- “Ядом называется всякое химическое вещество, способное причинить смерть или серьезный вред здоровью своим действием на ткани или соки тела” (Пеликан Е., 1878 г.)

“Можно определить яд как меру (единство количества и качества) действия химического вещества, в результате которого при определенных условиях возникает отравление” (Саватеев Н.В., 1978 г.)

“Яды – суть вещества, вызывающие повреждение организма немеханическим путем” (Лазарев Н.В., 1936 г.)

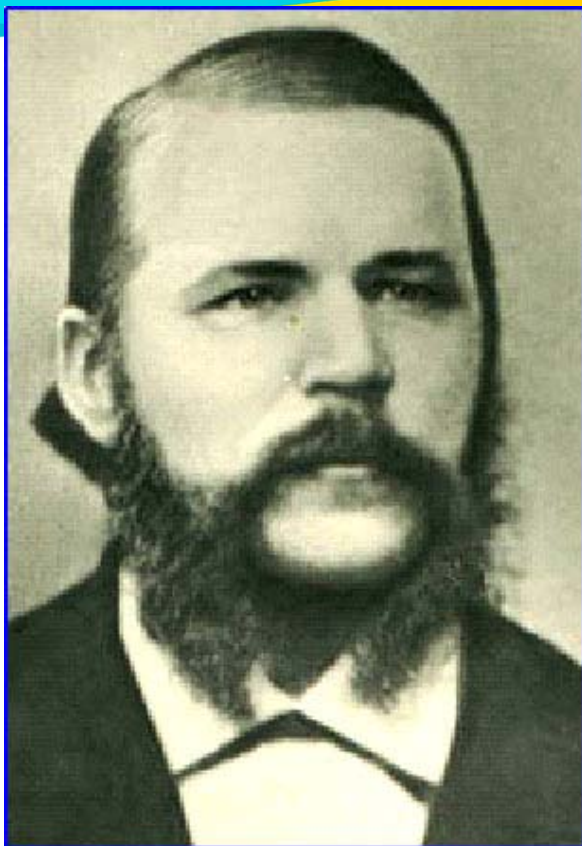
Практически любое химическое вещество, в зависимости от действующего количества, может быть либо безразличным, либо полезным, либо вредным для организма (т.е. выступать в качестве яда)

Попытки определения понятия «Яд»



Матео Жозе Бонавентура Орфила, 1839

- *“Яд - вещество, которое в малом количестве, будучи приведенным в соприкосновение с живым организмом, разрушает здоровье или уничтожает жизнь”*. Учение о ядах, 1814

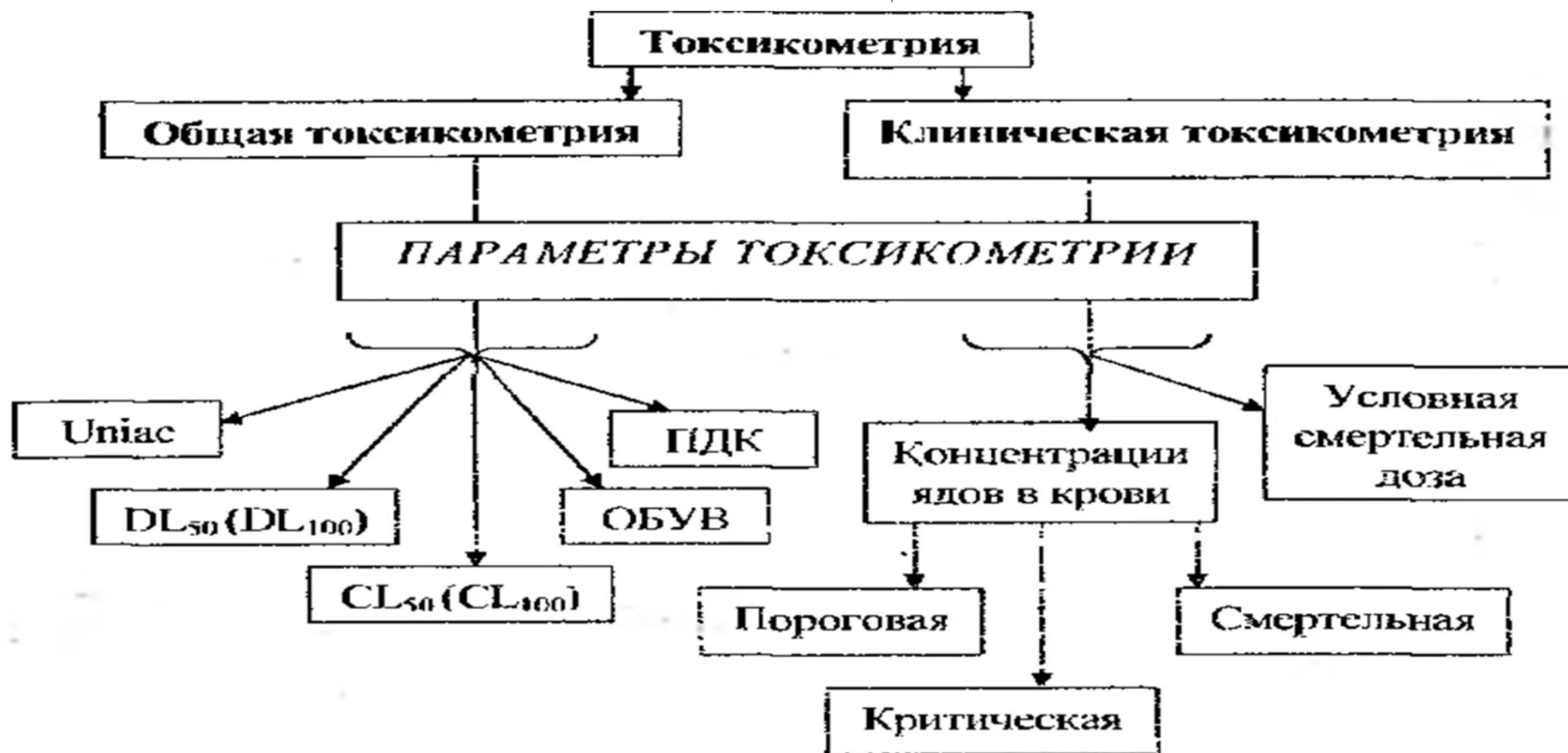


Евгений Венцеславович
Пеликан

- *“Ядом называется всякое химическое вещество, способное причинить смерть или серьезный вред здоровью своим действием на ткани или соки тела”, 1878*

- **“Яд – вещество, которое в малом количестве, будучи приведенным в соприкосновение с живым организмом, разрушает здоровье или уничтожает жизнь” (Матео Орфила, 1814 г.)**
- **“Ядами называются вещества, которые будучи введены в организм в малых количествах, в силу своих химических свойств, могут причинить расстройство здоровья или самую смерть” (Косоротов Д.П., 1907 г.)**
- **“Ядом называется всякое химическое вещество, способное причинить смерть или серьезный вред здоровью своим действием на ткани или соки тела” (Пеликан Е., 1878 г.)**
- **“Можно определить яд как меру (единство количества и качества) действия химического вещества, в результате которого при определенных условиях возникает отравление” (Саватеев Н.В., 1978 г.)**
- **“Яды – суть вещества, вызывающие повреждение организма немеханическим путем” (Лазарев Н.В., 1936 г.)**
- **Практически любое химическое вещество, в зависимости от действующего количества, может быть либо безразличным, либо полезным, либо вредным для организма (т.е. выступать в качестве яда)**

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



- Раздел токсикологии, в котором оценивается токсичность, называется *токсикометрия*. Выделяют теоретическую и практическую токсикометрию.
- *Теоретическая токсикометрия* – разрабатывает и совершенствует методы количественной оценки токсичности химических веществ.
- *Практическая токсикометрия* – это повседневная деятельность токсикологов по определению количественных характеристик токсичности различных веществ.
- Количество вещества, попавшее во внутренние среды организма и вызвавшее токсический эффект, называется *токсической дозой (Д)*. Токсическая доза выражается в единицах массы токсиканта на единицу массы организма (мг/кг).

Структура токсикологии

- *Профилактическая токсикология* – изучает токсичность новых химических веществ; критерии их вредности, обосновывает и разрабатывает ПДК токсикантов, нормативные и правовые акты, обеспечивающие сохранение жизни, здоровья, профессиональной работоспособности населения в условиях химических воздействий и осуществляет контроль за их соблюдением
- *Клиническая токсикология* – область практической медицины, связанная с оказанием помощи при острых токсических поражениях, выявлением и лечением патологии, обусловленной действием профессиональных вредностей. В рамках клинической токсикологии совершенствуются методы диагностики и лечения интоксикаций, изучаются особенности течения профессиональных болезней, вызванных действием химических веществ на организм
- *Экспериментальная токсикология* – изучает закономерности взаимодействия веществ и биосистем, рассматривает феномен токсичности в эволюционном аспекте; совершенствует методологию решения практических задач, стоящих перед профилактической и клинической токсикологией; разрабатывает новые средства диагностики, профилактики и лечения различных форм токс. процесса

Цель и задачи токсикологии

- Объектом воздействия химических веществ могут быть самые различные организмы: растения, животные, человек и сложные биосистемы: популяции, биоценозы. Поэтому выделяют разделы токсикологии, в рамках которых изучают токсичность веществ для данных биологических объектов и свойственные этим объектам особенности течения токсического процесса: ветеринарную токсикологию, фитотоксикологию, экологическую токсикологию и т.д.
- Если объектом исследования является токсичность химических веществ для человека и человеческих популяций, говорят о *медицинской токсикологии*
- *Цель медицинской токсикологии*, как области человеческой деятельности – 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

~ 15 миллионов предметов~

1-2 тысячи новых веществ синтезируются в мире каждый день~ 40-70 тысяч веществ ежедневно воздействуют на человека

Классификация веществ

По происхождению

А. Натуральный

- 1). Небиологические
 - Неорганические-животные
 - Бактериальные токсины

Б. Искусственный

- 2). Биологический
 - Органически-растительный

2. по способу использования человеком

- 1). Химические компоненты. синтез и производство
- 2). Пестициды
- 3). Лекарства и пищевые добавки
- 4). Косметика
- 5). Растворители, красители, клеи
- 6). Топливо и масло
- 7). Побочные продукты, добавки и отходы

3. По условиям воздействия

- 1). Профессиональные токсиканты
- 2). Бытовые токсиканты
- 3). Вредные привычки и зависимости
- 4). Загрязнители окружающей среды
- 5). Факторы, оказывающие особое влияние.
 - условия
 - Аварии и катастрофы
 - Боевые ядовитые вещества и диверсионные яды

Токсикодинамика – механизм действия, патогенез, проявления токсического процесса



Токсикокинетика

- *Токсикокинетика* – раздел токсикологии, в рамках которого изучаются закономерности резорбции, распределения, биотрансформации ксенобиотиков в организме и их элиминация
- С позиций токсикокинетики организм представляет собой сложную систему, состоящую из большого числа компартментов (отделов): кровь, ткани, внеклеточная жидкость, внутриклеточное содержимое и т.д. с различными свойствами, отделенных друг от друга биологическими барьерами.
- В ходе поступления, распределения, выведения веществ осуществляются процессы его растворения, диффузии, конвекции в жидких средах, осмоса, фильтрации через биологические барьеры:
- - растворение – накопление веществ в жидкой фазе в молекулярной или ионизированной форме (проникнуть в организм могут лишь растворившиеся в поте, жировой смазке кожи, желудочном или кишечном соке, вещества);
- - конвекция – механическое перемешивание среды, приводящее к уравниванию концентрации ксенобиотика, растворенного в ней;

Токсикодинамика

Токсикодинамика - раздел токсикологии, в рамках которого изучается и рассматривается механизм токсического действия, закономерности развития и проявления различных форм токсического процесса

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 (cm^3/m^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

- При расчете токсических доз веществ (W), действующих в виде пара, газа или аэрозоля, учитывается не только токсическая концентрация (C), но и время пребывания человека в загрязненной атмосфере (t).

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

где токсодоз
 W при вдыхании

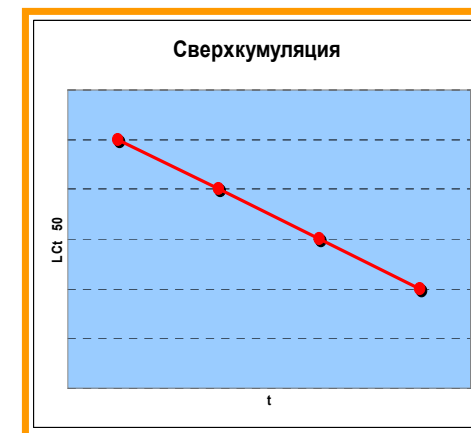
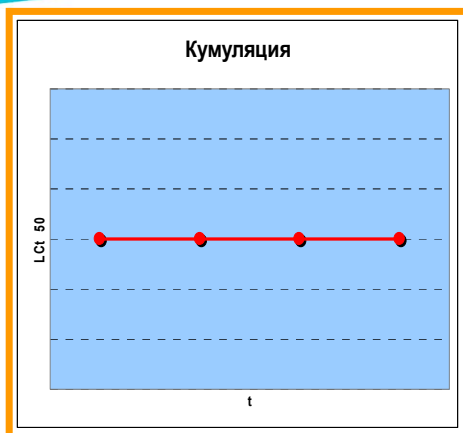
формула нобелевского лауреата Фрица Габера ((1915 г.
Германия, ОВ)

- Количество вещества, находящееся в единице объема (массы) некоего объекта окружающей среды (воды, воздуха, почвы), при контакте с которым развивается токсический эффект, называется *токсической концентрацией (С)*. Токсическая концентрация выражается в единицах массы токсиканта на единицу объема среды (воздуха, воды) – (мг/л, г/куб.см).
- Для характеристики токсичности веществ, действующих в виде пара, газа или аэрозоля часто используют величину, обозначаемую как *токсодоза (W)*. Эта величина учитывает не только содержание токсиканта в воздухе, но и время пребывания человека в зараженной атмосфере:

$W = ct$, где W – токсодоза, c – концентрация вещества в окружающем воздухе, t – время действия вещества. Единицы измерения токсодозы – мг.мин/куб.м

В *военной токсикологии* оценивают 3 уровня эффектов, развивающихся при действии токсиканта на организм:

- смертельный: характеризуется величиной летальной дозы – LD (LC);
- непереносимый: вызывает существенное нарушение дееспособности
- ID (IC);
- пороговый: хар-ся нач. проявлениями отравления – Lim D (Lim C)/



При расчете токсодоза такой же эффект наблюдается как при кратковременном воздействии токсиканта в высоких концентрациях, так и при длительном применении малых концентраций вещества, $C \cdot t = \text{const}$ (по отношению к веществам, обладающим накопительной способностью)

Токсическая доза (D) – количество вещества, поступившего во внутреннюю среду организма (в/ж, Ч/к, в/в, в/м) и вызвавшего токсическое действие.

Токсическая доза (D) указывается на единицу массы вещества на единицу массы тела : мкг / кг; мг / кг; г / кг; Моль / кг; г/челябинск

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

- ❖ **эффективные**
- ❖ **смертельные**
- ❖ **выводящие из строя (непереносимые)**
- ❖ **пороговые**

ED -эффективная доза (англ. Effective Dose) - количество токсиканта, оказывающего определенное токсическое действие при попадании в организм (судороги, кардиотоксичность, гепатотоксичность, нефротоксичность и др.).

ED₅₀ – среднеэффективная доза (медианная)

EC₅₀ – среднеэффективная концентрация (медианная)

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

Дозы в военной токсикологии

Название дозы	Обозначение дозы при путях поступления		Эффект
	в/ж, ч/к, в/м, в/в	Ингаляци-онно	
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)

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

pD₅₀ – средняя пороговая (медианная) доза

pC₅₀ – средняя пороговая (медианная) концентрация

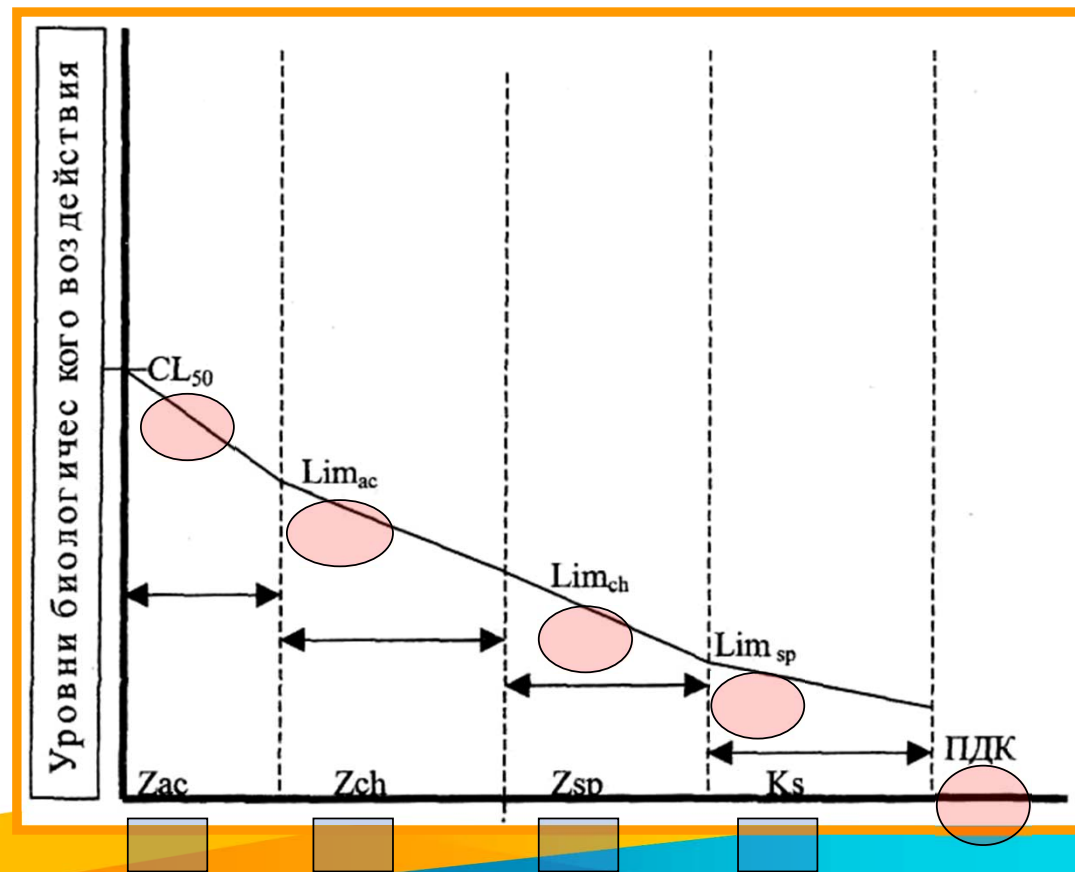
Lim D – пороговая доза (от лат. Limen – порог)

Lim C – пороговая концентрация

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 $Z_1 = LD_{84} / LD_{16}$ или $Z_1 = LC_{84} / LC_{16}$
Коэффициент межвидовой чувствительности КВЧ	
Порог острого действия Lim_{ac}	Зона острого действия $Z_{ac} = LC_{50} / Lim_{ac}$
Порог избирательного действия $Lim_{ac\ sp}$	Зона специфического действия $Z_{sp} = Lim_{ac} / Lim_{ac\ sp}$
Порог хронического действия Lim_{ch}	Зона хронического действия $Z_{sp} = Lim_{ac} / Lim_{ch}$
Коэффициент кумуляции K_{cum}	
Порог отдаленных эффектов $Lim_{ch\ sp}$	Зона биологического действия $Z_{b.ef} = LC_{50} / Lim_{ch}$
Безопасные уровни воздействия ОБУВ, ПДК, МДК	Коэффициент запаса $K_s = Lim_{ch} / ПДК$

Соотношение параметров токсикометрии



Факторы, влияющие на токсичность химических веществ

1. видовые различия (КВЧ)

• 2. внутривидовые различия

- - пол
- - возраст
- - состояние организма
- - индивидуальная чувствительность

3. условия окружающей среды

- - температура
- - давление
- - влажность
- - вибрация и т.д.

• 4. Путь введения токсиканта

- - ингаляционные
- - в / желудок
- - с/кожа
- - в / военный
- - в / мышца
- - ч / слизистые оболочки
- - с / раневые и ожоговые поверхности

**Токсичность FOV различными путями проникновения
в организм**

ФОВ	Внутривенно LD₅₀, мг/кг	Ингаляция LC₅₀ мг.мин /л	Ингаляция LD₅₀ мг/кг	Через слизистые глаза LD₅₀ мг/кг	Per os LD₅₀ мг/кг	Через кожу LD₅₀ 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

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 $t^{\circ}_{кип} < 160^{\circ}C$:

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

В основе методов определения токсичности лежит нахождение зависимости «доза-эффект».
Зависимость «доза-эффект» существует на всех уровнях организации живой материи:
от молекулярного до популяционного.

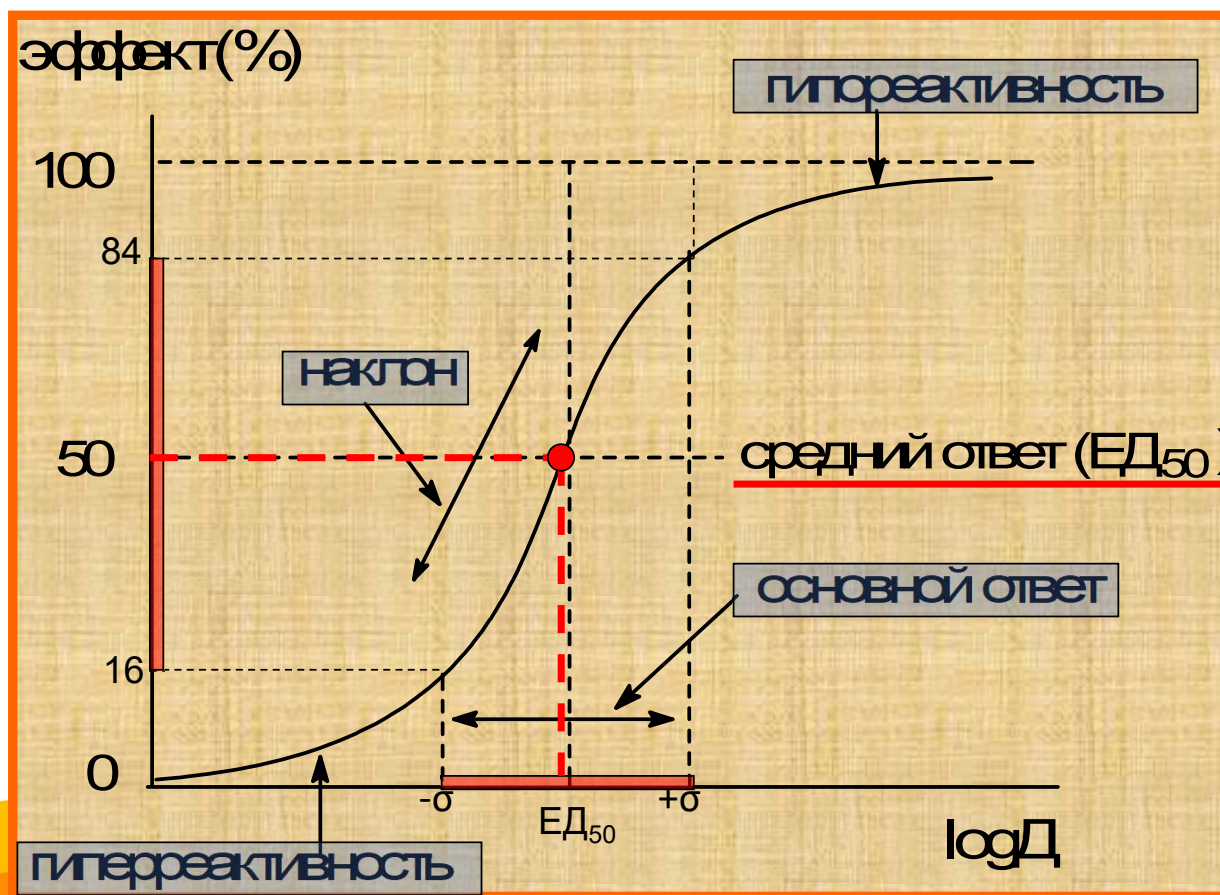
Закономерность:

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

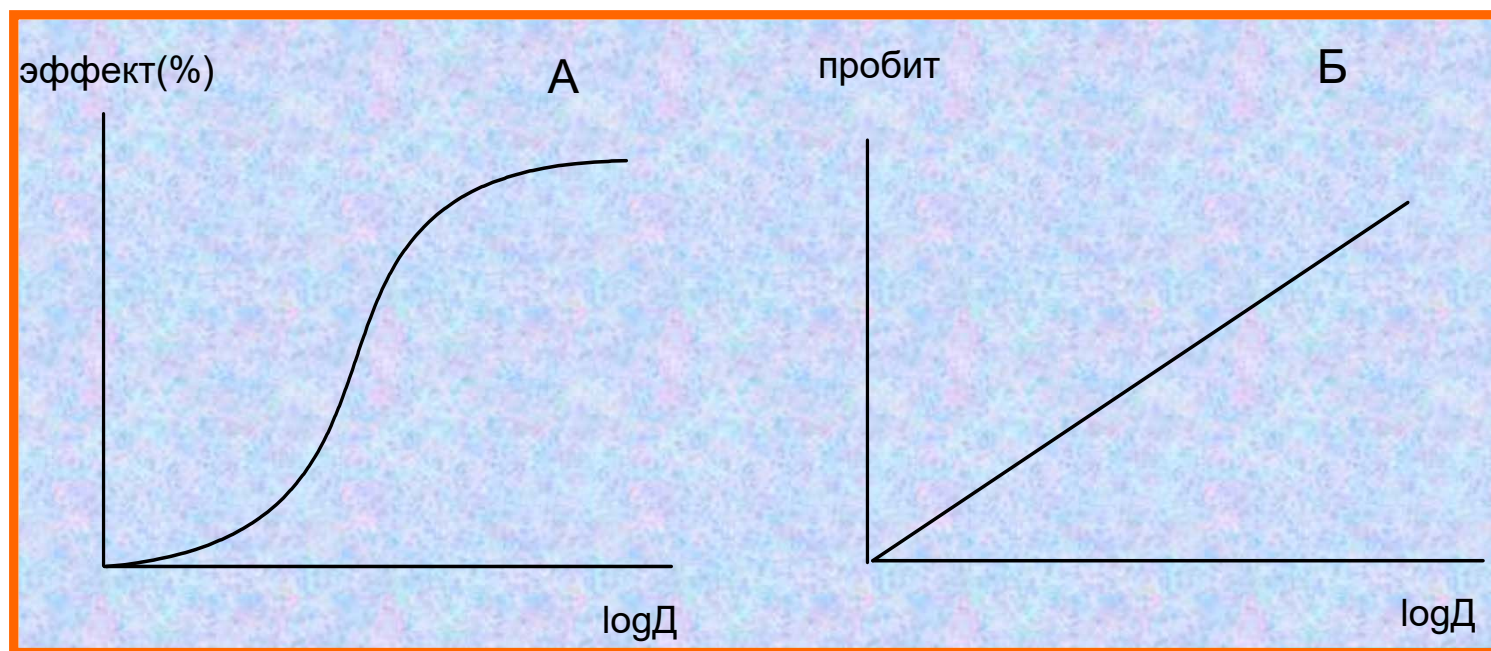
Метод формирования подгрупп животных

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

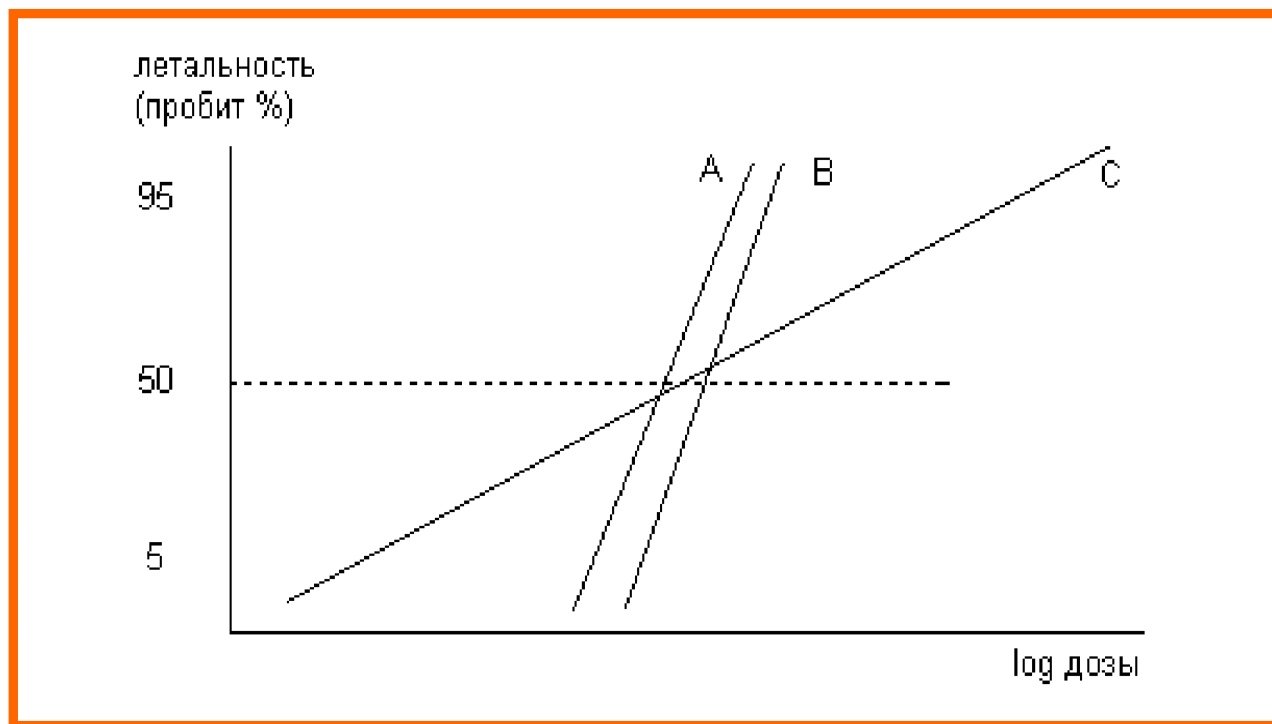
Типичная кривая "доза-эффект" для группы животных



Преобразование экспериментальных данных для определения зависимости доза-эффект



Зависимости доза-эффект токсикантов с аналогичными значениями значений LD50, но разной крутизной склона



Классификация ксенобиотиков по степени токсичности

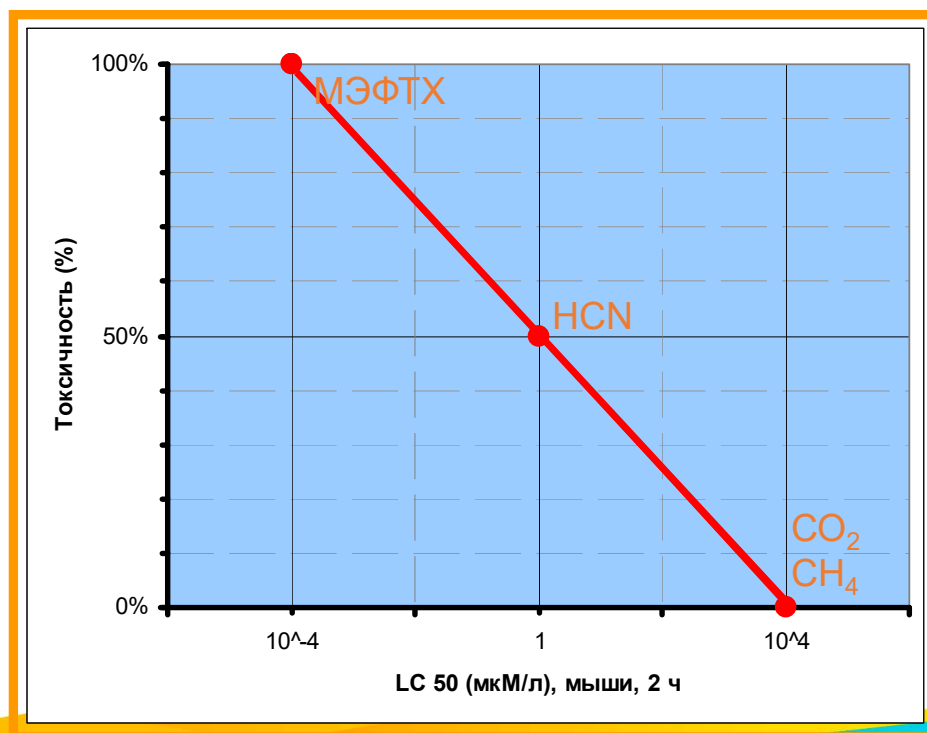
Степень токсичности	Энтеральное введение ЛД ₅₀ (мг/кг)	Ингаляционное введение	
		ЛК ₅₀ (мг/л)	ПДК (мг/м ³)
Чрезвычайно токсичные	менее 15	менее 1	менее 1
Высокотоксичные	15 - 150	1 - 10	10
Умеренно токсичные	151 - 1500	11 - 40	100
Малотоксичные	более 1500	более 40	более 100

(Заугольников С.Д. и соавт., 1967)

Шкала токсичности (летального действия) веществ при приеме внутрь (Ходж Г., Глисон С., 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 химической токсичности (Саноцкий И.В., 1967)



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
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

Опасность вещества-совокупность его свойств, определяющих вероятность вредного воздействия (вероятность попадания вещества в организм) в конкретных 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, (СОМ, $Lg [сокт] / [свода]$);
- 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: (Z_{ac} , Z_{sp} , Z_{ch} , $Z_{b.ef}$).

Этапы токсикологической оценки

- I. Предварительная токсикологическая оценка
 - - анализ литературы (структура, физико-химические свойства, применение, производство)
 - - расчет параметров токсикометрии (по хим. структура, физико-химия. Свойства)
- II. токсикологическая экспертиза
 - - (Инструкция. ПДК, обувь и др.
 - - по расчету и аналогии)
 - - также
 - - острые и подострые эксперименты на животных: общая клиника, морфология, LD50, Z1, LC50, КВИО, Лимир (кожа, глаза)
- III. токсикологическая паспортизация
 - 1. первичный токсикологический паспорт
 - - (ориентир. ПДК, обувь и др.
 - - по расчету и аналогии)
 - - также
 - - Lim ac, Ac, K com
 - 2. Полная токсикометрия
 - - (ПДК, обувь и др.)
 - - также,
 - - хронические переживания (Lim ch, Z ch, K s)
 - - изучение отдаленных эффектов (канцерогенность, тератогенность, эмбрио -, гонадотоксичность и др.)

Современные проблемы токсикометрии

1. Перенос полученных в экспериментах результатов на животных, человека.
2. распределение полученных результатов при относительно высоких уровнях воздействия на концентрации малых и очень малых доз и ксенобиотиков, встречающихся в повседневной жизни.

Для решения этих проблем экспериментальные данные проверяются в условиях клинического наблюдения за отравленными, а также в ходе популяционного исследования состояния здоровья людей, контактировавших с вредными веществами.

Контрольные вопросы:

1. Что такое токсикометрия?
2. Дайте определения на термину «Яд»
3. Раздел токсикологии, в рамках которого изучаются закономерности резорбции, распределения, биотрансформации ксенобиотиков в организме и их элиминация
4. Что такое профилактическая токсикология
5. Расскажите о методе формирования подгрупп животных
6. Количество токсиканта, вызывающее при попадании в организм выход из строя определенного процента пораженных как временно, так и со смертельным исходом?
7. Основные токсикометрические параметры
8. Факторы, влияющие на токсичность химических веществ
9. Шкала токсичности (летального действия) веществ при приеме внутрь
10. Этапы токсикологической оценки
11. Современные проблемы токсикометрии?

Ссылки

1. <https://youtu.be/D0-etbJ4Qxg>
2. <https://youtu.be/tsH7HkzeBUo>



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!