

**ДИСЦИПЛИНА: Токсикологический контроль пищевых
продуктов**

Лекция №10

Тема: Параметры и основные закономерности токсикометрии

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 Параметры токсикометрии**
- 2 Формирование токсического эффекта**
- 3 Экспериментальные (первичные) параметры токсикометрии**
- 4 Производные параметры токсичности**
- 5 Критерии потенциальной и реальной опасности**
- 6 Предельно допустимая концентрация**
- 7 Классификация вредных веществ с учетом показателей токсикометрии**
- 8 Теория рецепторов токсичности**
- 9 Типы преимущественного действия токсических веществ**


ТОКСИКОМЕТРИЯ – совокупность методов и приемов исследований для количественной оценки токсичности и опасности ядов.

Параметры токсикометрии

```
graph TD; A[Параметры токсикометрии] --> B[Первичные (экспериментальные)]; A --> C[Производные (вторичные)];
```


Первичные
(экспериментальные)

Производные
(вторичные)



Токсикология (от греческого *toxicon* — яд и *logos* — учение) изучает острые и хронические отравления и решает широкий круг задач с привлечением многих смежных естественных наук, общей и органической химии, биохимии, физиологии, иммунологии, генетики и др.

Отравления определяются как заболевания химической этиологии, возникающие вследствие токсического воздействия химических соединений окружающей среды на организм человека. Яд — это вещество, которое будучи введено в организм извне в минимальных дозах, вызывает расстройство здоровья или смерть. Этиология отравлений определяется специфическим воздействием конкретного токсического вещества (Е. А. Лужников, Л. Г. Костомарова, 1989).



Формирование токсического эффекта включает 4 стадии:

- доставка токсиканта к органу- мишени; - взаимодействие с эндогенными молекулами –мишенями и другими рецепторами токсичности;
- инициирование нарушений в структуре и/или функционировании клеток;
- - восстановительные процессы на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях. Биотрансформация ксенобиотика с образованием токсичных продуктов называется метаболической активностью или летальным синтезом. Биотрансформация, сопровождающаяся снижением содержания токсиканта в организме, называется детоксикацией.
- **Мишени для токсикантов – практически все эндогенные соединения:**
 1. Макромолекулы, находящиеся либо на поверхности, либо внутри отдельных типов клеток (чаще всего это внутриклеточные ферменты).
 2. Нуклеиновые кислоты (особенно ДНК)
 3. Белки
 4. Клеточные мембраны
 5. Ферменты (мишень в основном для токсического метаболита), т.к. сам фермент ответственен за синтез этого метаболита. на молекулярном уровне токсичность – это химическое взаимодействие между токсикантом и молекулой-мишенью.

Экспериментальные (первичные) параметры токсикометрии



Первичные и производственные параметры токсикометрии

Первичные (экспериментальные)	Производственные
Смертельные дозы или концентрации CL_{sq} , CL_{00} , CL_5 , DL_{50} и др.	Зоны смертельного действия $Z = dl_{,4}$ или ———
Коэффициент межвидовой чувствительности (КВЧ), коэффициент возможности ингаляционного отравления (КВИО)	CL Зона острого действия $Z_{nr} = \text{---}$ Lim_K По ГОСТ ССБТ 12.1.007-76(1999) z_LK^{\wedge} * Lim_{ac}

Первичные (экспериментальные)	Производственные
Порог острого интегрального действия $\hat{L}_{ac}(integr)$ Порог избирательного (патогенетического) действия L/m_{acsD}	Зона специфического действия
Коэффициент кумуляции $C_{сиг}$ Порог хронического действия $Li^{mch}(integr)$	Зона хронического действия $7 - U_{moc}$ Li^{mch} По ГОСТ ССБТ 12.1.007-76(1999) $7 - Li_{ac} Li_{cr}$
Порог отдаленных эффектов Li_{chSP}	Зона биологического действия $- CL_w$ $III Li_{ch}$
Безопасные уровни воздействия ОБУВ, ПДК, ДОК и др.	Коэффициент запаса / - $^5 ПДК$

- В настоящее время учитывается порог отдаленных эффектов (ускоренное старение, канцерогенез, мутагенез, гонадотропное и эмбриотропное действие и др.).
- *Концентрация средняя смертельная (CL₅₀)* — вызывает гибель 50 % подопытных животных (мыши, крысы) при ингаляционном воздействии соответственно в течение 2 и 4 ч и последующем 14-дневном сроке наблюдения.
- *Доза средняя смертельная (DL_{5q})* — вызывает гибель 50 % подопытных животных при однократном введении в желудок, брюшную полость с последующим 14-дневным сроком наблюдения.
- *Доза (концентрация) максимально переносимая (DLq, CLq)* — наибольшее количество вредного вещества, введение которого в организм не вызывает гибели подопытных животных.
- *Доза (концентрация) абсолютно смертельная {DL_m, CLm}* — наименьшее количество вредного вещества, вызывающее гибель 100 % подопытных животных.
- *Порог острого интегрального действия (Lim_{ac(mxegr)})* — минимальная концентрация (доза), вызывающая изменения биологических показателей на уровне целостного организма, которые выходят за пределы приспособительных физиологических реакций

CL₅₀ – концентрация средняя смертельная:

вызывает гибель 50 % подопытных животных (мыши, крысы) при ингаляционном воздействии в течение соответственно 2 и 4 ч и последующем 14-дневном сроке наблюдения (мг/м³, мг/л).

DL₅₀ – доза средняя смертельная:

вызывает гибель 50 % подопытных животных при однократном введении в желудок, брюшную полость с последующим 14-дневным сроком наблюдения (мг/кг).

DL_0 (CL_0) – доза (концентрация) максимально переносимая:

наибольшее количество вредного вещества, введение которого в организм не вызывает гибели животных

DL_{100} (CL_{100}) – доза (концентрация) абсолютно смертельная:

наименьшее количество вредного вещества, вызывающее гибель 100 % подопытных животных.

$\text{Lim}_{ac\ int}$ – порог острого интегрального действия:
минимальная доза (концентрация), вызывающая изменения биологических показателей на уровне целостного организма, которые выходят за пределы приспособительных физиологических реакций.

$\text{Lim}_{ac\ sp}$ – порог острого избирательного (специфического) действия:
минимальная доза (концентрация), вызывающая изменения биологических функций отдельных органов и систем организма, которые выходят за пределы приспособительных физиологических реакций.

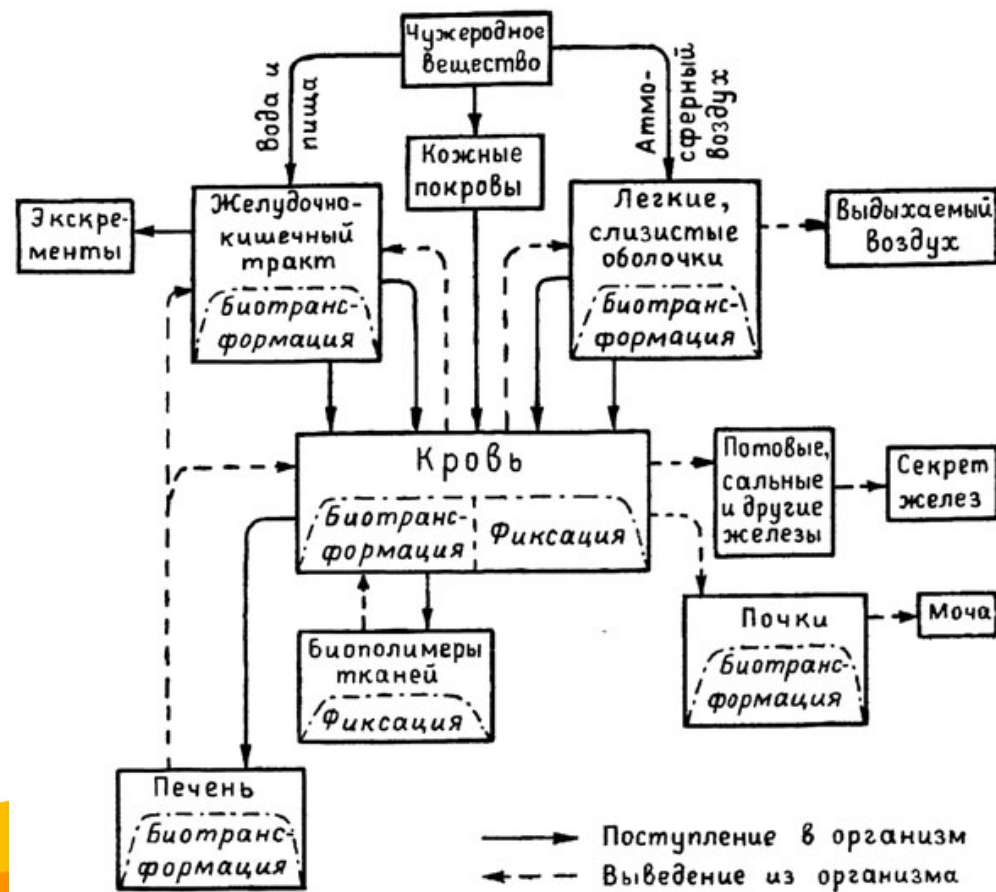
$\text{Lim}_{\text{ch int}}$ – порог общетоксического хронического действия:

– минимальная доза (концентрация) вещества, при воздействии которой в течение 4 ч по пять раз в неделю на протяжении не менее 4 месяцев возникают изменения, выходящие за пределы физиологических приспособительных реакций, или скрытая (временно компенсированная) патология.

$\text{Lim}_{\text{ch sp}}$ – порог отдаленных эффектов:

минимальная доза (концентрация) вещества, вызывающая изменения биологических функций отдельных органов и систем организма, которые выходят за пределы приспособительных физиологических реакций в условиях хронического воздействия.

Степень токсичности – величина, обратная средней смертельной дозе (концентрации).



Производные параметры токсичности

Полученные в острых опытах параметры токсичности (CL_{50} , $Lim_{ac\ int}$, $Lim_{ac\ sp}$) позволяют рассчитывать зоны острого, хронического, специфического действия, которые дают возможность оценить опасность вещества.

Критерии потенциальной опасности

Коэффициент возможности ингаляционного отравления

$$КВИО = C_{20} / CL_{50},$$

где C_{20} – насыщенная концентрация вредных веществ в воздухе (летучесть) при температуре 20°C, мг/м³.

Чем выше насыщенная концентрация вещества при комнатной температуре и ниже средняя смертельная концентрация (значение КВИО больше), тем вероятнее возможность развития острого отравления.

Критерии реальной опасности

Зона острого действия (Z_{ac}) – это отношение средней смертельной концентрации (дозы) к пороговой концентрации (дозе) при однократном воздействии

$$Z_{ac} = CL_{50} / Lim_{ac}$$

Это интегральный показатель компенсаторных свойств организма, его способности к обезвреживанию и выведению из организма ядов и компенсации поврежденных функций.

Чем меньше Z_{ac} , тем больше опасность развития острого отравления.

Зона биологического действия (Z_{biol}):

отношение средней смертельной концентрации (дозы) к пороговой концентрации (дозе) при хроническом воздействии

$$Z_{biol} = CL_{50} / Lim_{ch}$$

Чем больше значение Z_{biol} , тем выраженнее способность соединения к кумуляции в организме.

Коэффициент запаса

зависит от особенностей действия яда, адекватности и чувствительности показателей при определении Lim_{ch}

Обычно принимается от 3 до 20.

Возрастает в случае:

- увеличения абсолютной токсичности;
- увеличения КВИО;
- уменьшения зоны острого действия;
- увеличения кумулятивных свойств;
- существенных (более 3 раз) различий в видовой чувствительности;
- выраженного кожно-резорбтивного действия.

ПДК (предельно допустимая концентрация)

$$ПДК = Lim_{ch} / k,$$

где k – коэффициент запаса.

№ пп.	Название вещества	ПДК мг/м ³	Класс опасности	Агрегатное состояние
1	Азота оксиды	5	3	П
2	Аммиак	20	4	П
3	Анилин	0,1	2	П
4	Ацетон	200	4	П
5	Бензол	5	2	П
6	Бензин (топливный)	100	4	П
7	Керосин	300	4	П
8	Кислота серная	1	2	П
9	Марганца оксиды	0,3	2	А
10	Едкие щелочи	0,5	2	А
11	Озон	0,1	1	П
12	Ртуть металлическая	0,01	1	П
13	Свинец	0,01	1	А
14	Углерода оксид	20	4	П
15	Хлор	1	2	П

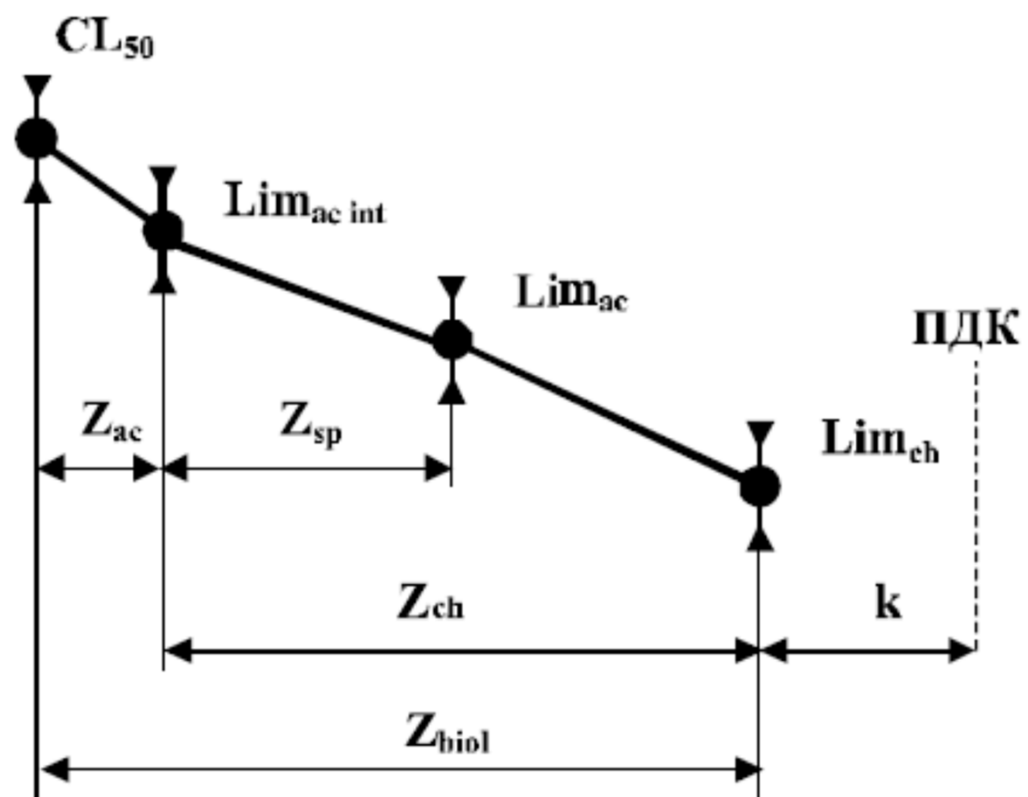


Рис. 3. Соотношение между основными и производными параметрами токсикометрии

Классификация вредных веществ с учетом показателей токсикометрии

Все промышленные яды в соответствии с *ГОСТ 12.1.007-76* подразделяются на четыре класса.

Принадлежность химических веществ к соответствующему классу опасности определяется величинами семи показателей

Для пестицидов предлагается другая классификация.

**Классификация производственных вредных веществ
по степени опасности**

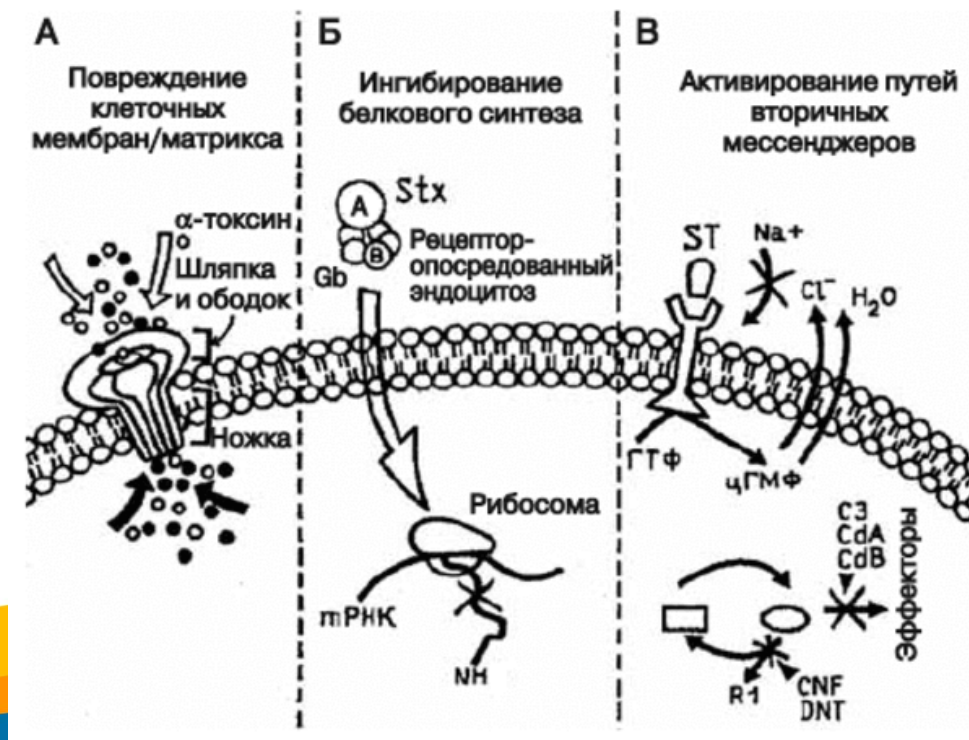
Показатель	Класс опасности			
	1	2	3	4
ПДК вредных веществ в воздухе рабочей зоны, мг/м ³	менее 0,1	0,1–1,0	1,0–10	более 10
Средняя смертельная доза при введении в желудок, DL ₅₀ ^ж , мг/кг	менее 15	15–150	151– 5000	более 5000
Средняя смертельная доза при нанесении на кожу, DL ₅₀ ^к , мг/кг	менее 100	100–500	501– 2500	более 2500
Средняя смертельная концентрация в воздухе, CL ₅₀ , мг/м ³	менее 500	500– 5000	5001– 50000	более 50000
Зона острого действия, Z _{ac}	менее 6	6–18	18,1–54	более 54
Зона хронического действия, Z _{ch}	более 10	10–5	4,9–2,5	менее 2,5
КВИО	более 300	300–30	29–3	менее 3,0

Классификация пестицидов по степени опасности,
предложенная ВОЗ

Класс опасности	DL ₅₀ для крыс, мг/кг			
	При попадании через рот		При попадании через кожу	
	твердые вещества	жидкости	твердые вещества	жидкости
Ia. Крайне опасные вещества	5 или менее	20 или менее	10 или менее	40 или менее
Iб. Очень опасные вещества	5 – 50	20 – 200	10 – 100	40 – 400
II. Умеренно опасные вещества	50 – 500	200 – 2000	100 – 1000	400 – 4000
III. Малоопасные вещества	более 500	более 2000	более 1000	более 4000

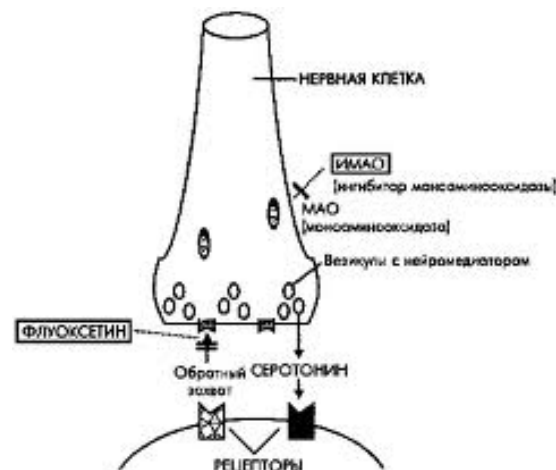
Механизм токсического действия яда:

Биохимическая реакция, в которую он вступает в организме и результаты которой определяют весь патологический процесс отравления.



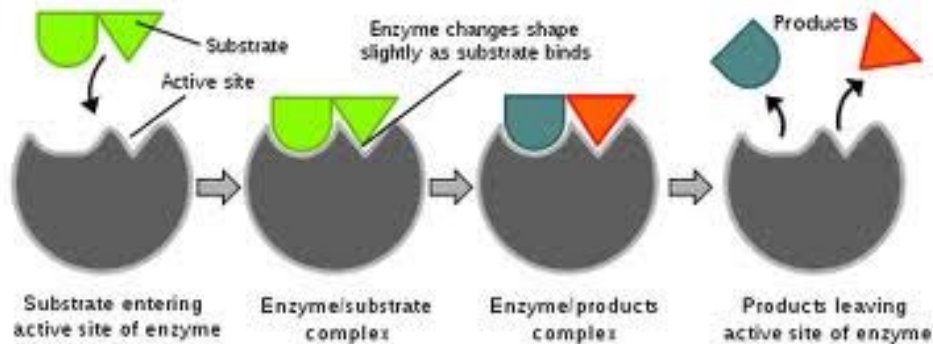
Теория рецепторов токсичности

Между чужеродными веществами и их рецепторами возникает связь, по-видимому, аналогичная взаимодействию субстрата со специфическим *ферментом*.



Ферменты – биологические катализаторы, присутствующие во всех живых клетках и осуществляющие превращения веществ в организме, тем самым направляя и регулируя его обмен веществ.

В организме человека содержится до 1000 различных ферментных систем, катализирующих различные процессы



Рецепторами первичного действия ядов могут быть:

- Ферменты,
- Аминокислоты,
- Нуклеиновые кислоты,
- пуриновые и пиримидиновые нуклеотиды,
- Витамины,
- Реакционно способные функциональные группы органических соединений:
 - ✓ сульфгидрильные, гидроксильные, карбоксильные, амин- и фосфорсодержащие, которые играют жизненно важную роль в метаболизме клетки;
- Различные медиаторы и гормоны.

Любое химическое вещество, для того, чтобы производить биологическое действие, должно обладать, по крайней мере, двумя независимыми признаками:

- 1)сродством к рецепторам,
- 2)собственной физико-химической активностью.

Максимальное токсическое действие вещества проявляется тогда, когда минимальное количество его молекул способно связывать и выводить из строя наиболее жизненно важные клетки – мишени.

Важно не *количество* пораженных ядом рецепторов, а их *значимости* для жизнедеятельности организма. Важна *скорость образования комплексов ядов с рецепторами*, их устойчивость и способность к обратной диссоциации

Характеристика связи яда с рецептором

Виды связей	Свойства связи	Примеры
Ковалентные	Прочные и трудно разрушимые	Препараты мышьяка, ртути и сурьмы, азотистые иприты и фосфорорганические антихолинэстеразные препараты
Ионные	Более лабильные, легко разрушающиеся связи	Лекарственные средства
Водородные		
Ван-дер-ваальсовы		

Кинетическая теория максимальный ответ на токсическое воздействие определяется скоростью и механизмом связывания токсиканта с рецептором. Внутренняя активность токсиканта ($R/N_{зан}$) - способность давать токсический эффект (ответ организма R) при минимальном заполнении рецепторов ($N_{зан}$). Классы токсикантов, взаимодействующих с рецепторами: • антагонисты (ингибирует действие нативных субстратов (эндогенных соединений), блокируя их связывание с рецепторами), • агонисты, • частичные агонисты (активируют рецепторы, взаимодействуя с ними, и дают токсический эффект, равный или превышающий эффект нативного субстрата). - «токсикомиметики».

Важнейшие характеристики веществ, влияющие на его токсикокинетические параметры:

- коэффициент распределения в системе масло/вода;
- размер молекулы;
- константа диссоциации;
- химические свойства.

Свойства организма, влияющие на токсикокинетику ксенобиотиков:

- соотношение воды и жира в клетках, тканях и органах;
- наличие молекул, активно связывающих токсикант. ксенобиотиков:

1. Промышленные яды.
2. Ядохимикаты, используемые для борьбы с вредителями сельскохозяйственных культур.
3. Лекарственные средства.
4. Бытовые химикаты.
5. Биологические растительные и животные яды.
6. Боевые отравляющие вещества.

Химическая классификация ядов предусматривает деление всех веществ на органические, неорганические и элементоорганические. Существуют еще гигиеническая, токсикологическая и классификация ядов по избирательной токсичности (пример: «сердечные, нервные, печеночные, почечные»), по типу развивающейся гипоксии; кроме этого, имеется патохимический вариант систематизации.

Классификация ядовитых веществ:

По происхождению: эндогенные и экзогенные.

Эндогенные - яды, которые образуются в организме, как в норме, так и при патологиях (индол, скатол, кетоновые тела) что иногда приводит к аутоинтоксикации и к токсикологии имеет лишь косвенное отношение.

Экзогенные или ксенобиотики - яды, поступающие в организм человека и животных из вне.

Их подразделяют на:

1. Минеральные (соединения тяжелых металлов, мышьяка, фтора).
2. Растительные (алкалоиды, гликозиды, эфирные масла, смолистые вещества, органические кислоты).
3. Животные (яды змей, пауков, насекомых).
4. Грибковые (афлотоксины, фузариотоксины).
5. Микробные (ботулотоксин).

Классификация отравлений как заболеваний химической этиологии имеет в своей основе три ведущих принципа: этиопатогенетический, клинический и нозологический.

1. Этиопатогенетический

По причине развития: случайные (поедание токсичного корма, собственно ядов, аварии на химических производствах) и преднамеренные (с целью убийства, с целью вызвать беспомощное состояние).

По условиям или месту развития: ятрогенные (передозировка лекарственных веществ).

По пути поступления яда: пероральные, парентеральные и т.д.

По происхождению яда: животного, минерального, синтетического и др.

2. Клинический

По особенностям клинического течения (молниеносные, острые и др.);

По тяжести заболевания (легкие, тяжелые);

По наличию осложнений (с осложнениями или без);

По исходу заболеваний (не смертельные и смертельные).

Развитие токсического процесса зависит от

Количества и свойств яда

Индивидуальных особенностей организма (путей всасывания и особенностей распределения, обезвреживания и выделения яда из организма; возраста, пола, состояния питания, особенностей индивидуальной реакции организма)

Состояния среды, в которой происходит взаимодействие яда и организма (температура, влажность, атмосферное давление и т.д.)

*Яды с политропным
действием*

Влияют в равной степени
на различные органы и
ткани

(протоплазматические яды,
например, хинин)

*Яды с избирательным
действием*

Влияют только на отдельные
системы и органы

(наркотические, снотворные,
успокаивающие вещества)

Типы преимущественного действия токсических веществ

- 1. Местное:** влияние раздражающих и прижигающих веществ на слизистую оболочку дыхательных путей, кожу полость ЖКТ. В этом случае возникает много рефлекторных реакций, может происходить всасывание ядов.
- 2. Рефлекторное:** влияние на окончания центростремительных нервов. Может приводить к спазму голосовой щели, отеку слизистой оболочки гортани, развитию механической асфиксии.
- 3. Резорбтивное действие:** влияние на органы и ткани после всасывания в кровь

Контрольные вопросы:

- 1. Что такое производные параметры токсичности?**
- 2. Какие существуют критерии потенциальной опасности?**
- 3. Какие существуют критерии реальной опасности?**
- 4. Что такое зона биологического действия?**
- 5. Что такое предельно допустимая концентрация?**
- 6. Классификация вредных веществ с учетом показателей токсикометрии?**
- 7. Что такое механизм токсического действия ядов?**
- 8. Какие выделяют типы преимущественного действия ядов?**
- 9. Что такое яды с политропным и избирательным действием?**
- 10. В чем заключается теория рецепторов токсичности?**
- 11. Какие вещества могут быть рецепторами токсичности?**

Ссылки

1. <https://youtu.be/D0-etbJ4Qxg>
2. <https://youtu.be/pSbPrc1K3DU>
3. <https://www.youtube.com/watch?v=2wOAM7NaaoY>



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!