

Токсичность

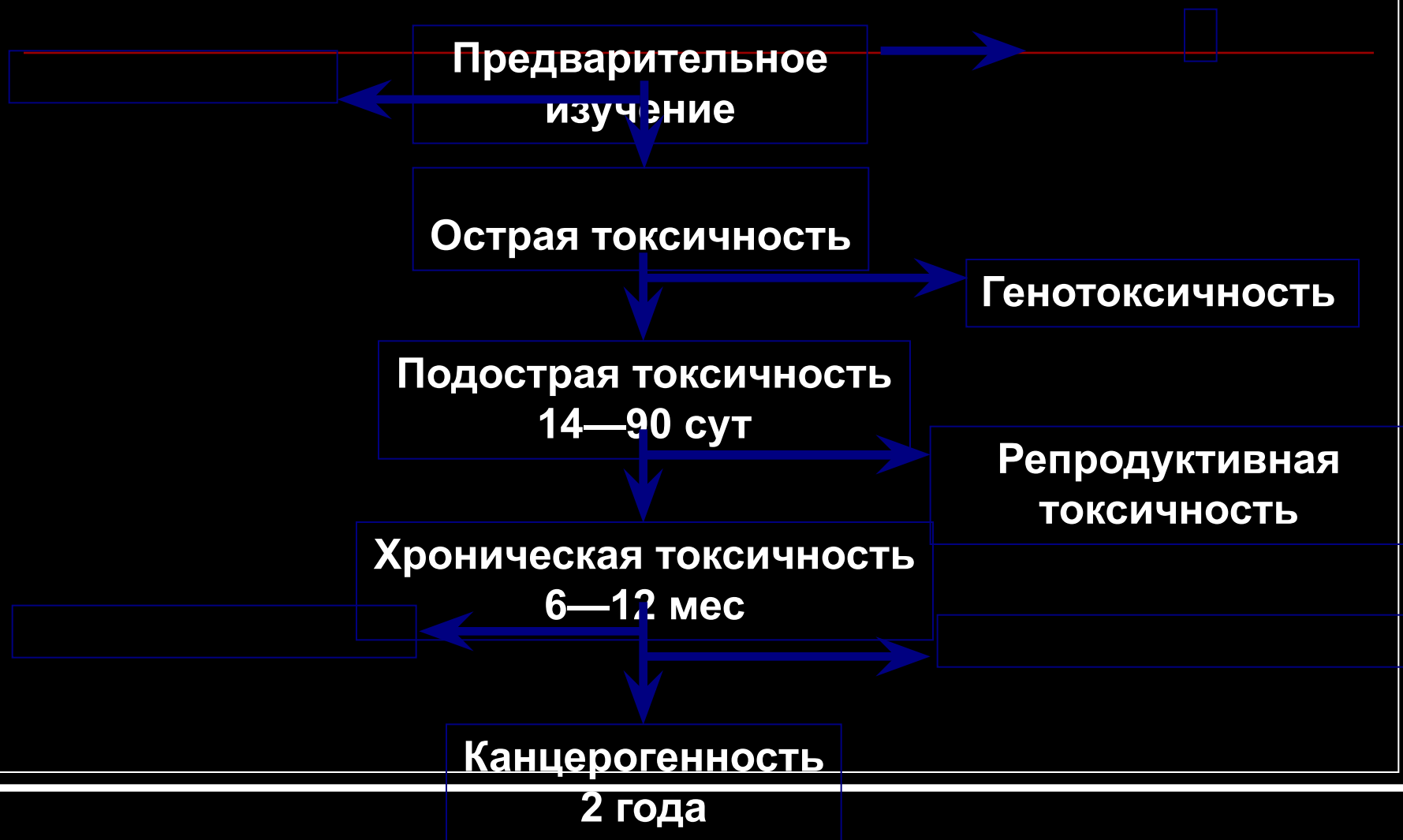


ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ:

- Острая токсичность
- Подострая токсичность
- Хроническая токсичность
- Репродуктивная токсичность
- Генотоксичность
- Канцерогенность



СХЕМА ИССЛЕДОВАНИЯ ТОКСИЧНОСТИ



Токсичность

- (от греч. toxikon-яд), способность вещества вызывать нарушения физиологических функций организма, в результате чего возникают симптомы интоксикаций (заболевания), а при тяжелых поражениях гибель.

Степень токсичности вещества

- характеризуется величиной токсической **дозы** - количеством вещества, отнесенным к единице массы животного или человека, вызывающим определенный токсический эффект.
- Чем меньше токсическая доза, тем выше токсичность вещества.

- LD_{50} , LD_{50} - среднесмертельная (среднелетальная). Доза, вызывающая гибель 50% БО от исходного количества.
 ED_{50} , ED_{50} - среднеэффективные.
-

- LD_{90-100} , LD_{90-100} - минимальные абсолютно смертельные дозы (гибель всех БО) – верхний параметр токсичности - мин. кол-во в-ва, способное вызвать гибель.

LD_{0-10} , LD_{0-10} - минимально смертельные - нижний параметр токсичности.

Цифры в индексе - вероятность в % появления определенного токсического эффекта.

- Наиболее часто используют величины LD_{50} и ED_{50} , которые статистически более достоверны по сравнению с другими.

Величины токсических доз



- (концентраций) характеризуют степень опасности веществ при определенных путях поступления его в организм. В промышленной токсикологии наибольшее распространение получила классификация, предусматривающая **4 класса вредных веществ**.



КЛАССИФИКАЦИЯ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ ПО СТЕПЕНИ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ЧЕЛОВЕКА

Показатель	Степень опасности в-ва			
	Чрезвычайно опасные	Высокоопасные	Умеренно опасные	Малоопасные
ПДК в воздухе рабочей зоны, мг/м ³	< 0,1	0,1–1	1,1–10	> 10
ЛД ₅₀ при введении в желудок, мг/кг	< 15	15–150	151–5000	> 5000
Средняя смертельная концентрация в воздухе, мг/м ³	< 500	500–5000	5001–50000	> 50000

Острая токсичность -



- токсическое действие вещества, введенного в однократной дозе или в многократных дозах в течение не более 24 ч (не более 6 часов) интервалы в течение суток.
- токсичность исследуют при нескольких путях введения.
- общая продолжительность наблюдения за животными при исследовании острой токсичности должна составлять не менее 2-х недель, причем в первый День после введения животные должны находиться под непрерывным наблюдением.

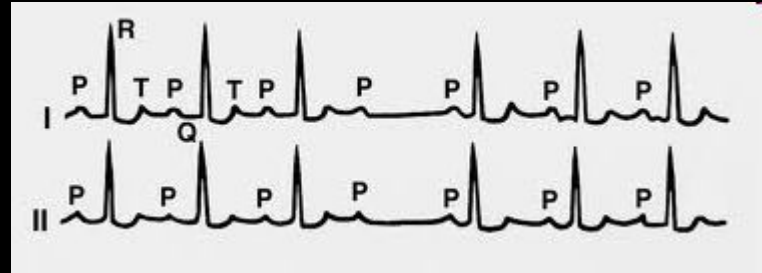
Основные показатели острой токсичности.

- ЛД₅₀, (статистические методы – зависимость доза-эффект -пробит-анализ).
- ЛД₈₄, ЛД₁₆ ($1/2$ ЛД₁₆; $1/4$ ЛД₁₆)
- ЕД₅₀.
- Картина отравления и смерти.
- Токсикологические характеристики позволяют оценить границы безопасности вещества (широту терапевтического действия), которая находится в диапазоне от минимальной эффективной до минимальной токсической дозы.

Подострая (субхроническая) ТОКСИЧНОСТЬ

- - совокупность функциональных и/или морфологических нарушений органов и систем подопытного животного после повторного введения.
- Дозы = $1/5 - 1/20$ ЛД₅₀.
- Продолжительность опыта в зависимости от продолжительности жизни животных данного вида = $1/30$ СПЖ. Продолжительность введения 2-12 недель.

Информация



- Динамика картины отравления.
- Оценка состояния основных систем организма (кровь, иммунитет, ЦНС, когнитивные функции, мочеполовая, ССС и т.д.).
- Кумуляция. Органы-мишени.
- Толерантность.



- **Токсичность** - интегральный показатель реакции организма на действие вещества, который во многом определяется механизмом его токсического действия. Важное значение в проявлении токсичности вещества играют: скорость поступления вещества в кровь, скорость метаболических превращений вещества в крови и тканях внутренних органов, скорость проникновения его через гистогематические барьеры и взаимодействие вещества с биомолекулами, а также некоторые др. факторы, определяющие величины токсодоз и особенности характера токсического действия на организм.
- Под характером токсического действия вещества на организм обычно подразумевают особенности механизмов токсического действия, особенности патофизиологических процессов и симптомов интоксикации, динамику развития их во времени, а также др. стороны токсического действия веществ.

Хроническая токсичность

- Получение информации для установления предельно допустимых доз – максимальное кол-во в-ва, которое при продолжительном действии не вызывает каких-либо реакций, нарушающих уравнивание организма с внешней средой. Не приносит вреда индивидууму, подвергающемуся действию в-ва, и его будущим потомкам.

Характеристики исследования

- Продолжительность – в течение всего срока жизни. Как минимум 1/3 СПЖ (мыши 5 мес.).
- Дозы нелетальные.
- Поступление в организм лучше естественными путями (ингаляция, ЖКТ, через кожу).
- Мониторинг состояния организма.



Что оценивают?

- Поступление в кровь,
- в органы. Накопление.
- Выведение с мочой, калом в-ва и его метаболитов.
- Мониторинг состояния организма
- Периодически оценивают состояние внутренних органов (гистология).



Перечень рекомендуемых тестов. Интегральные показатели

- **Внешний вид.**
- **Поведение. Симптомы интоксикации. Прирост массы тела (1 раз в неделю). Потребление пищи и воды за сутки (1 раз в неделю). Кожа, слизистые оболочки, мышцы, сосуды, брюшина. Местное раздражающее действие.**
- **Печень**
- **Гексеналовый сон. Бромсульфалеиновая проба. Общий белок сыворотки крови. Белковые фракции сыворотки крови. Общий холестерин сыворотки крови. Сахар крови, желчные кислоты, активность щелочной фосфатазы, трансаминаз и др.**
- **Выделительная система**
- **Диурез. Относительная масса мочи. Мочевина крови и ее суточная экскреция. Калий сыворотки крови и его суточная экскреция. Натрий сыворотки крови и его суточная экскреция.**
- **Сердечно-сосудистая и дыхательная системы**
- **ЭКГ во 11 отведении; ритм сокращений сердца. Ритм и глубина дыхательных движений.**
- **Центральная и периферическая нервная системы**
- **Поведенческие реакции. Характер двигательной активности, реакция на внешние раздражители.**
- **Периферическая кровь**
- **Количество эритроцитов в крови. Количество ретикулоцитов в крови. Количество тромбоцитов в крови. Количество лейкоцитов в крови. Лейкоцитарная формула. Количество гемоглобина. Гематокрит. Скорость свертывания крови. Резистентность эритроцитов.**

Специфическая токсичность

мутагенное,

- канцерогенное,
- аллергизирующее,
- иммунотоксическое действие;
- эмбриотоксичность;
- гонадотоксичность.

