ЛЕКЦИЯ №2

Классификация ядов. Общая характеристика токсического действия. Формирование токсического эффекта. Физико-химические характеристики токсических веществ. Применение при решении вопросов биохимической и аналитической токсикологии.

Яд – вещество, вызывающее отравление или смерть при попадании в организм.

Абсолютных ядов в природе не существует, то есть нет таких химических веществ, которые способны приводить к отравлению при любых условиях.

Интоксикация (отравление) (intoxicatio; ин- + греч. toxikon яд) - патологическое состояние, вызванное общим действием на организм токсических веществ эндогенного или экзогенного происхождения.

Отравление – это «химическая травма»

Токсическое действие химического вещества зависит от:

- его дозы (токсической);
- физических и химических свойств;
- условий применения (путь введения, наличие и качество пищи в желудке);
- состояние организма человека (пол, возраст, болезнь, вес, генетические факторы и др.)
- присутствия других веществ, вместе с которыми вводится яд в организм. При этом действие ядов может усилиться – проявляется синергизм (например, барбитураты или алкалоиды с алкоголем), или ослабляться.

Классификация веществ, вызывающих отравление.

1. **Химическая классификация:**

- Органические
- Неорганические
- Элементорганические.

3. Гигиеническая классификация:

- Чрезвычайно токсичные

(DL_{50} при введении в желудок < 15 мг/кг

- Высокотоксичные (DL_{50} 15 -150 мг/кг)
- Умереннотоксичные (DL_{50} 151 -5000 мг/кг)
- Малотоксичные (DL_{50} > 5000 мг/кг)

2. Практическая классификация:

- Промышленные яды: органические растворители (дихлорэтан, четыреххлористый углерод), топливо (пропан, бутан), красители (анилин, индофеноловые соединения), хладоагенты (фреоны), химические реагенты (метанол, уксусный ангидрид), пластификаторы (диметилфталат).
- Пестициды –инсектициды, зооциды, фунгициды, бактерициды и т.д.
- Лекарственные средства
- Бытовые токсиканты – пищевые добавки, средства санитарии, личной гигиены, средства ухода за одеждой, мебелью, автомобилями и др.
- Биологические растительные и животные яды
- Боевые отравляющие вещества (зарин, иприт, фосген и др.)

4. Токсикологическая классификация:

Токсичные вещества	Особенности действия
Цианиды и синильная кислота, угарный газ, этанол, этиленгликоль	Общетоксическое действие (гипоксические судороги, отек мозга, параличи)
Летучие яды (хлорпроизводные углеводородов, уксусная кислота, арсин, пары металлической ртути)	Кожно-резорбтивное действие с общетоксическими явлениями
Фосфорорганические инсектициды (карбофос), алкалоиды (никотин)	Нервно-паралитическое действие (бронхоспазм, удушье, судороги и параличи)
Наркотические и психотропные вещества	Психотропное действие (нарушение психической активности)
Оксиды азота, фосген	Удушающее действие (токсический отек легких)
Хлорпикрин (трихлорнитрометан), пары кислот и щелочей	Слезоточивое и раздражающее действие (раздражение слизистых оболочек)

5. Классификация по «избирательной токсичности»:

Характер «избирательной токсичности»	Токсичные вещества
«Сердечные яды» - Кардиотоксическое действие (нарушение ритма и проводимости сердца, токсическая дистрофия миокарда)	Сердечные гликозиды, трициклические антидепрессанты, растительные яды, животные яды, соли бария и калия
«Нервные яды» - Нейротоксическое действие (нарушение психической активности, токсическая кома, параличи)	Психофармакологические средства (наркотики, транквилизаторы, снотворные), фосфорорганические соединения, угарный газ, алкоголь и его суррогаты
«Печеночные яды» - Гепатотоксическое действие (токсическая гепатопатия)	Хлорированные углеводороды, ядовитые грибы, фенолы и альдегиды
«Почечные яды» - Нефротоксическое действие (токсическая нефропатия)	Соединения тяжелых металлов, этиленгликоль, щавелевая кислота
«Кровяные яды» - Гематоксическое действие (гемолиз, метгемоглобинемия)	Анилин и его производные, нитриты, мышьяковистый водород
«Желудочно-кишечные яды» - Гастроэнтеротоксическое действие (токсический гастроэнтерит)	Концентрированные кислоты и щелочи, соединения тяжелых металлов и мышьяка.

6. Классификация веществ, вызывающих отравление при ХТА.

I. Токсические вещества органической природы.

1. **Группа токсикологически важных веществ, изолируемых дистилляцией («летучие яды»):** синильная кислота, спирты, этиленгликоль, алкилгалогениды (хлороформ, хлоралгидрат, четыреххлористый углерод, дихлорэтан), формальдегид, ацетон, фенол, уксусная кислота.

2. **Группа токсикологически важных веществ, изолируемых экстракцией и сорбцией:**

- лекарственные средства (барбитураты, алкалоиды, синтетические лекарственные вещества – 1,4-бензодиазепины, производные фенотиазина, фенилалкиламины);
- наркотические вещества (каннабиноиды, эфедрон);
- пестициды (ФОС, хлорорганические – гептахлор, гексахлорциклогексан, производные карбаминовой кислоты – севин).

II. Токсикологические вещества неорганической природы.

1. **Группа токсикологически важных веществ, изолируемых минерализацией:** «металлические яды» - соединения Ba, Pb, Mn, As, Cu, Sb, Bi, Hg и др.

2. **Группа токсикологически важных веществ, изолируемых экстракцией водой:** кислоты (серная, азотная, соляная), щелочи (гидроксиды натрия, калия, аммония), нитраты и нитриты.

3. **Группа токсикологически важных веществ, требующих особых методов изолирования:** соединения фтора.

4. **Группа веществ, не требующих особых методов изолирования:** вредные пары и газы, оксид углерода.

Доза – количество вещества, введенное или попавшее в организм (отнесенное как правило, единице массы тела человека или животного) и дающее определенный токсический эффект.

Доза токсическая - доза, вызывающая в организме патологические изменения, не приводящие к смертельному исходу. Токсические дозы занимают диапазон доз от минимальной токсической до минимальной смертельной.

Доза токсическая минимальная (MTD) - это пороговая доза в отношении эффекта, выходящего за пределы нормальных физиологических реакций.

Доза смертельная минимальная (MLD) - доза, вызывающая за фиксированный период времени гибель единичных, наиболее чувствительных подопытных животных; принимается за нижний предел дозы смертельной.

Доза смертельная средняя (DL_{50}) - доза, вызывающая за фиксированный период времени гибель 50% подопытных животных.

Доза смертельная абсолютная (DL_{100}) - доза, вызывающая за фиксированный период времени гибель не менее, чем 99% подопытных животных.

размерность мг/кг, мкг/кг, **моль/кг (СИ).**

Полный (общий, ненаправленный) судебно-химический анализ проводится обязательно на вещества 1,2 групп из веществ органической природы и 1 группу из веществ неорганической природы, т.е. на группы «летучих», «лекарственных» и «металлических» ядов и пестициды.

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.

Взаимодействие химических веществ с рецепторами токсичности.

«Оккупационная» теория ***Кинетическая теория***

Неспецифические взаимодействия

Рецептор токсичности (Пауль Эрлих 1900 г) – это химически активная группировка, в норме участвующая в метаболизме клетки, к которой способна присоединится молекула ксенобиотика.

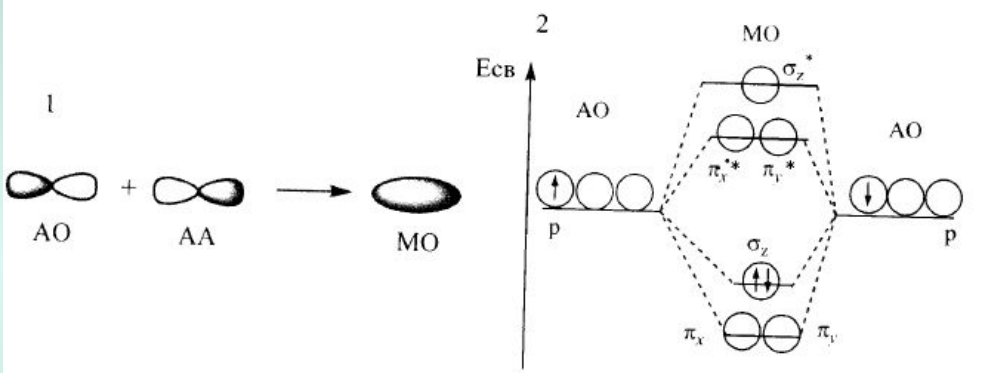
Механизм - лиганд-рецепторный

«Оккупационная» теория

максимальный токсический эффект наблюдается при полном заполнении рецепторов токсикантом

Tox + R ↔ Tox –R

$$K = \frac{[Tox - R]}{[Tox] \bullet [R]}$$



К – константа равновесия;
[Tox] – равновесная концентрация токсиканта (молекулы, иона, радикала);
[R] – равновесная концентрация рецептора (молекулярного, клеточного);
[Tox-R] – равновесная концентрация продукта взаимодействия.

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:

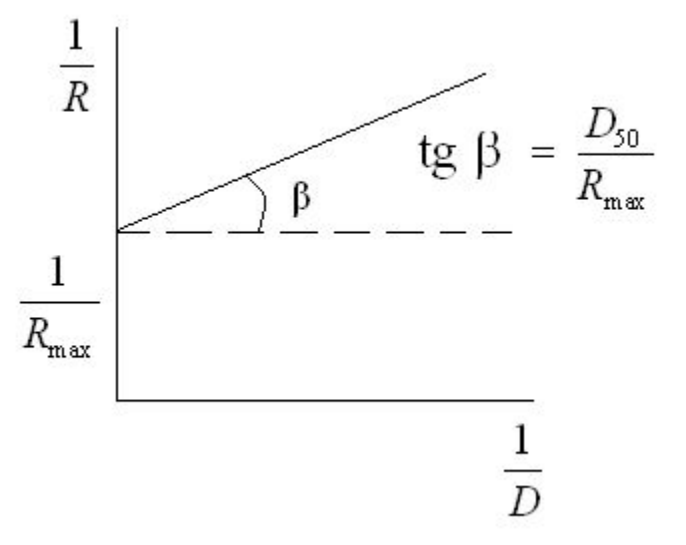
- антагонисты (ингибирует действие нативных субстратов (эндогенных соединений), блокируя их связывание с рецепторами),
- агонисты,
- частичные агонисты (активируют рецепторы, взаимодействуя с ними, и дают токсический эффект, равный или превышающий эффект нативного субстрата). - **«токсикомиметики»**

Математическая зависимость между ответом и дозой (концентрацией)

$$R = \frac{R_{\max} \bullet D}{(D + D_{50})}$$

R – ответ при дозе токсиканта D;
R_{max}- максимально возможный ответ на воздействие;
D_{50}- доза токсиканта, вызывающая ответ, равный половине максимального.

$$\frac{1}{R} = \frac{1}{R_{\max}} + \frac{D_{50}}{R_{\max}} \bullet \frac{1}{D}$$



ТОКСИЧНОСТЬ КСЕНОБИОТИКА

Физико-химические свойства ксенобиотика

- Устойчивость вещества –энергия Гиббса
- Проницаемость клеточных мембран
- Кислотно-основные свойства
- Окислительно-восстановительный потенциал
- Способность к электрической диссоциации (ионизации)

Физико-химические свойства биологической среды

- Растворимость
- Липофильность
- Диффузионная способность
- Поверхностная активность
- Адсорбционные свойства
- Способность к комплексообразованию

Физико-химические характеристики токсиканта и биологической среды, влияющие на механизмы токсичности.

1. Влияние растворимости ксенобиотика в биологических средах на его токсичность.

а) Межфазные переходы тв↔ж, диаграммы pH-растворимость.

б) Межфазные равновесия $ж_1 \leftrightarrow ж_2$, коэффициент распределения.

в) Влияние кислотно-основной природы ксенобиотиков и pH биосред на межфазные равновесия $ж_1 \leftrightarrow ж_2$.

г) Влияние окислительно-восстановительного потенциала E^0 и pH среды на токсичность ксенобиотика. Диаграммы pH-потенциал для биосред и токсикантов.

2. Корреляция структуры ксенобиотика и его токсичности. Топологические индексы.

а) Межфазные переходы тв↔ж, диаграммы pH-растворимость

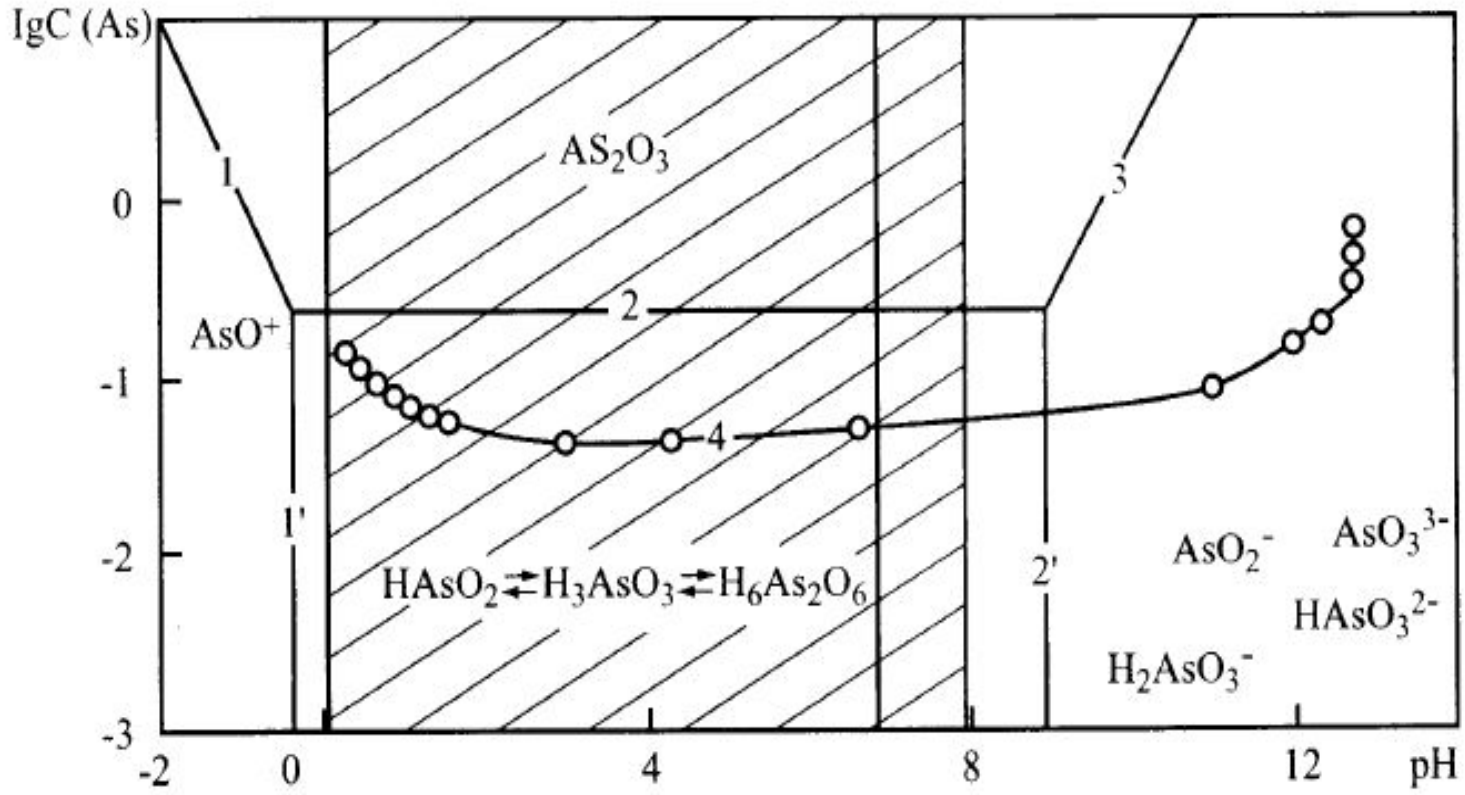


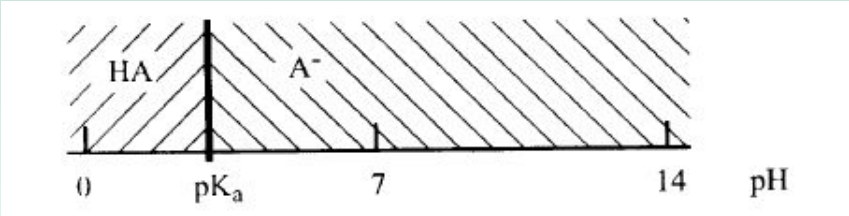
Рис. 9. Диаграмма pH — растворимость оксида мышьяка (III).
1,2,3 — расчетные и 4 — экспериментальная кривая растворимости;
1′, 2′ — равновесные прямые кислотно-основной ионизации различных форм As (III).

в) Влияние кислотно-основной природы ксенобиотиков и pH биосред на межфазные равновесия ж$_1$↔ж$_2$

для кислот:

$HA \leftrightarrow H^+ + A^-$.

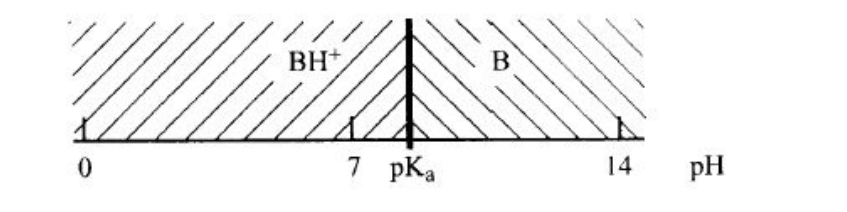
$$pH = pK_a + \log\frac{[ионизированнаяформа]}{[неионизированнаяфориа]}$$



для оснований:

$BH^+ \leftrightarrow B + H^+$

$$pH = pK_a + \log\frac{[неионизированнаяформа]}{[ионизированнаяфориа]}$$



$$pH = pK_a + \log\frac{[A^-]}{[HA]}$$

$$\frac{[A^-]}{[HA]} = 10^{pH - pK_a}$$

$pK_a = 14 - pK_b$

$$pH = pK_a + \log\frac{[B]}{[BH^+]}$$

$$\frac{[B]}{[BH^+]} = 10^{pH - pK_a}$$

при pH= pK_a $[A^-] = [HA]$.

$$\alpha = \frac{1}{10^{pK_a - pH} + 1}$$

pH= pK_a $[BH^+] = [B]$.

$$\alpha = \frac{1}{10^{pH - pK_a} + 1}$$

моча (pH 4,8-7,4), плазма крови (pH 7,35-7,45) желудочный сок (pH 1,5-1,8).

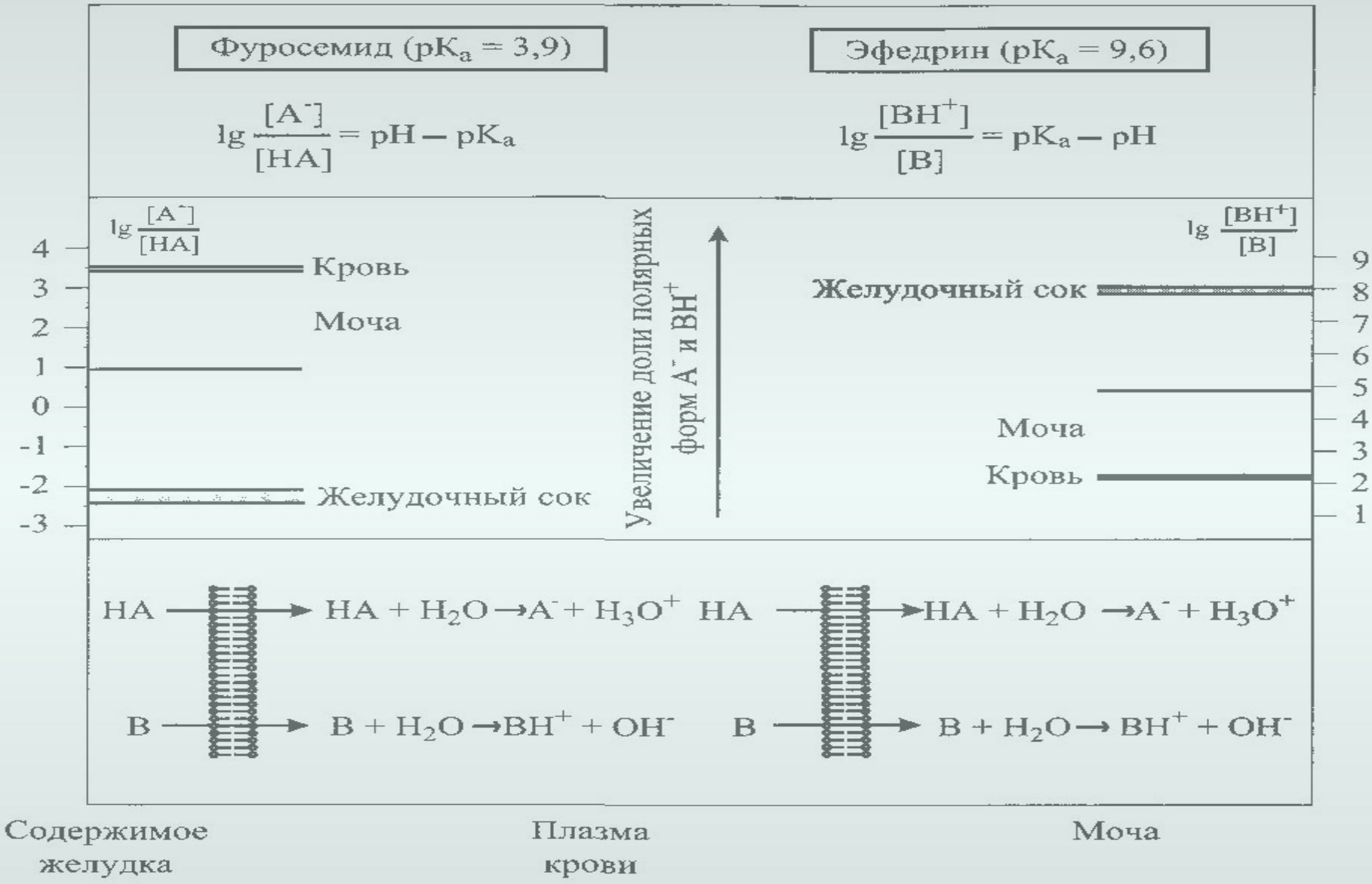
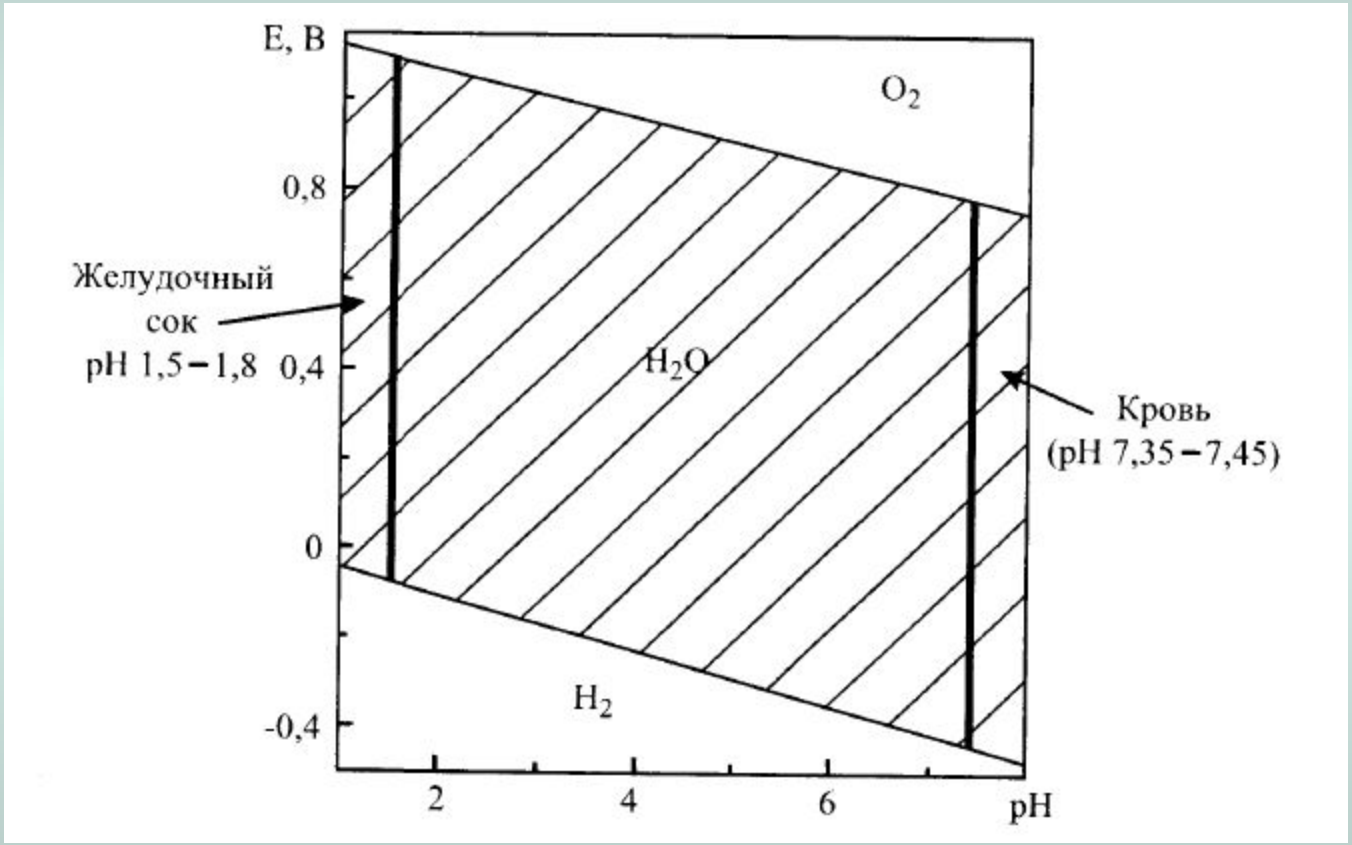


Рис. Распределение слабой кислоты (фуросемид) и слабого основания (эфедрин) между жидкими средами организма.

г) Влияние окислительно-восстановительного потенциала E^0 и pH среды на токсичность ксенобиотика. Диаграммы pH-потенциал для биосред и токсикантов.