

# **ТОКСИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА**

**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
- Элементарорганические.

## 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:

<b>Токсичные вещества</b>	<b>Особенности действия</b>
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<sub>50</sub>)** - доза, вызывающая за фиксированный период времени гибель 50% подопытных животных.

**Доза смертельная абсолютная (DL<sub>100</sub>)** - 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**.

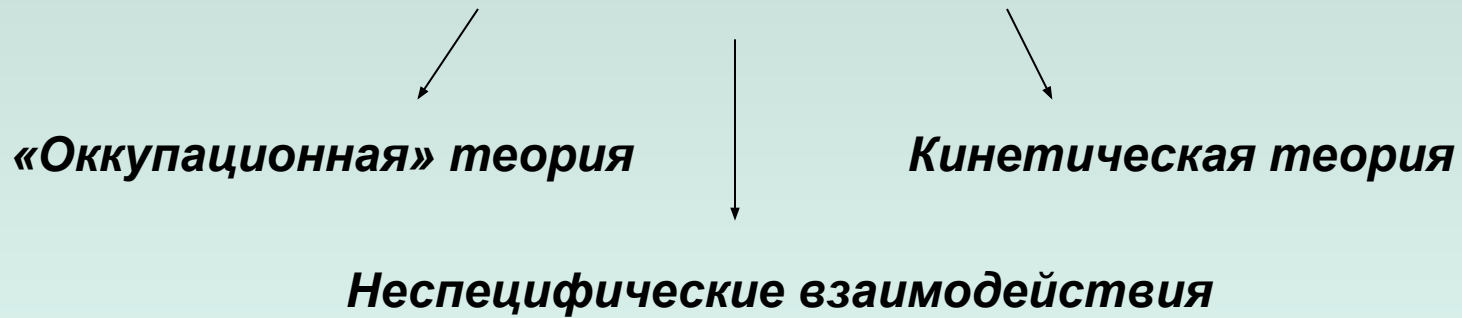
Биотрансформация, сопровождающаяся снижением содержания токсиканта в организме, называется **детоксикацией**.

**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.***

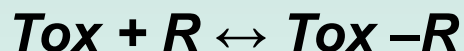


**Рецептор токсичности** (Пауль Эрлих 1900 г) – это химически активная группировка, в норме участвующая в метаболизме клетки, к которой способна присоединится молекула ксенобиотика.

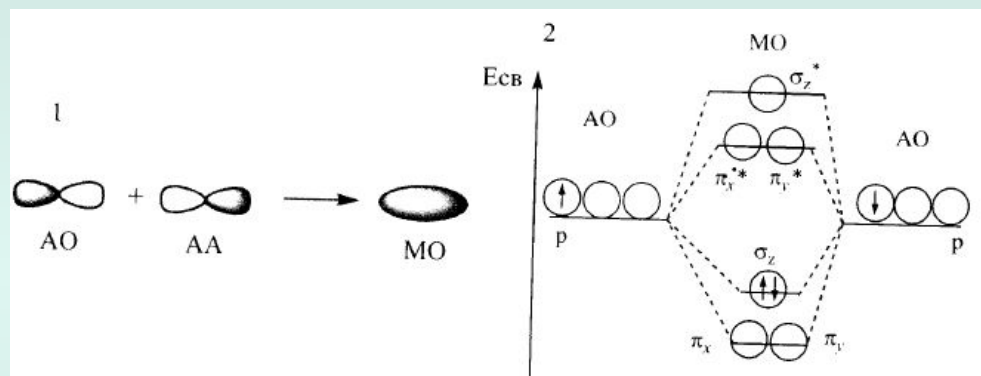
**Механизм - лиганд-рецепторный**

## «Оккупационная» теория

**максимальный токсический эффект наблюдается при полном  
заполнении рецепторов токсикантом**



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



$K$  – константа равновесия;

$[\text{Tox}]$  – равновесная концентрация токсиканта (молекулы, иона, радикала);

$[R]$  – равновесная концентрация рецептора (молекулярного, клеточного);

$[\text{Tox}-R]$  – равновесная концентрация продукта взаимодействия.

## ***Кинетическая теория***

***максимальный ответ на токсическое воздействие определяется скоростью и механизмом связывания токсиканта с рецептором.***

Внутренняя активность токсиканта ( $R/N_{\text{зан}}$ ) - способность давать токсический эффект (ответ организма  $R$ ) при минимальном заполнении рецепторов ( $N_{\text{зан}}$ ).

### **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)

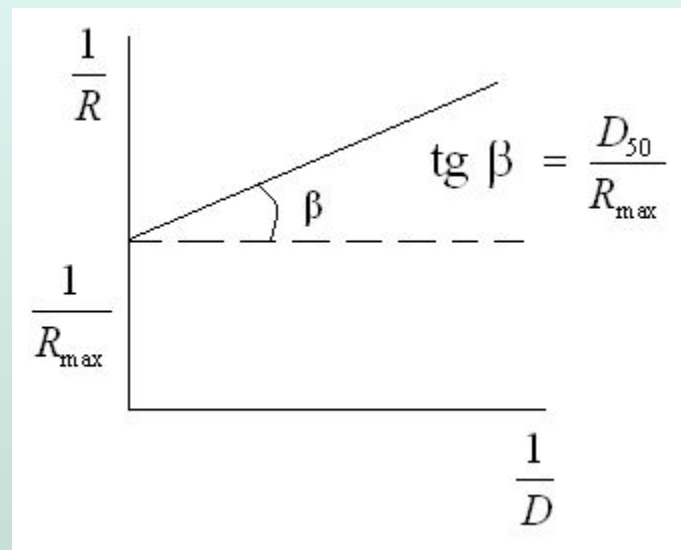
$$R = \frac{R_{\max} \cdot D}{(D + D_{50})}$$

$R$  – ответ при дозе токсиканта  $D$ ;

$R_{\max}$  - максимально возможный ответ на воздействие;

$D_{50}$  - доза токсиканта, вызывающая ответ, равный половине максимального.

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



# ТОКСИЧНОСТЬ КСЕНОБИОТИКА

**Физико-химические свойства  
ксенобиотика**

**Физико-химические свойства  
биологической среды**

**Устойчивость вещества –энергия  
Гиббса**

**Проницаемость клеточных  
мембран**

**Кислотно-основные свойства**

**Окислительно-  
восстановительный потенциал**

**Способность к электрической  
диссоциации (ионизации)**

**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  $тв \leftrightarrow ж$ , диаграммы рН-растворимость.

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

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

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

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



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

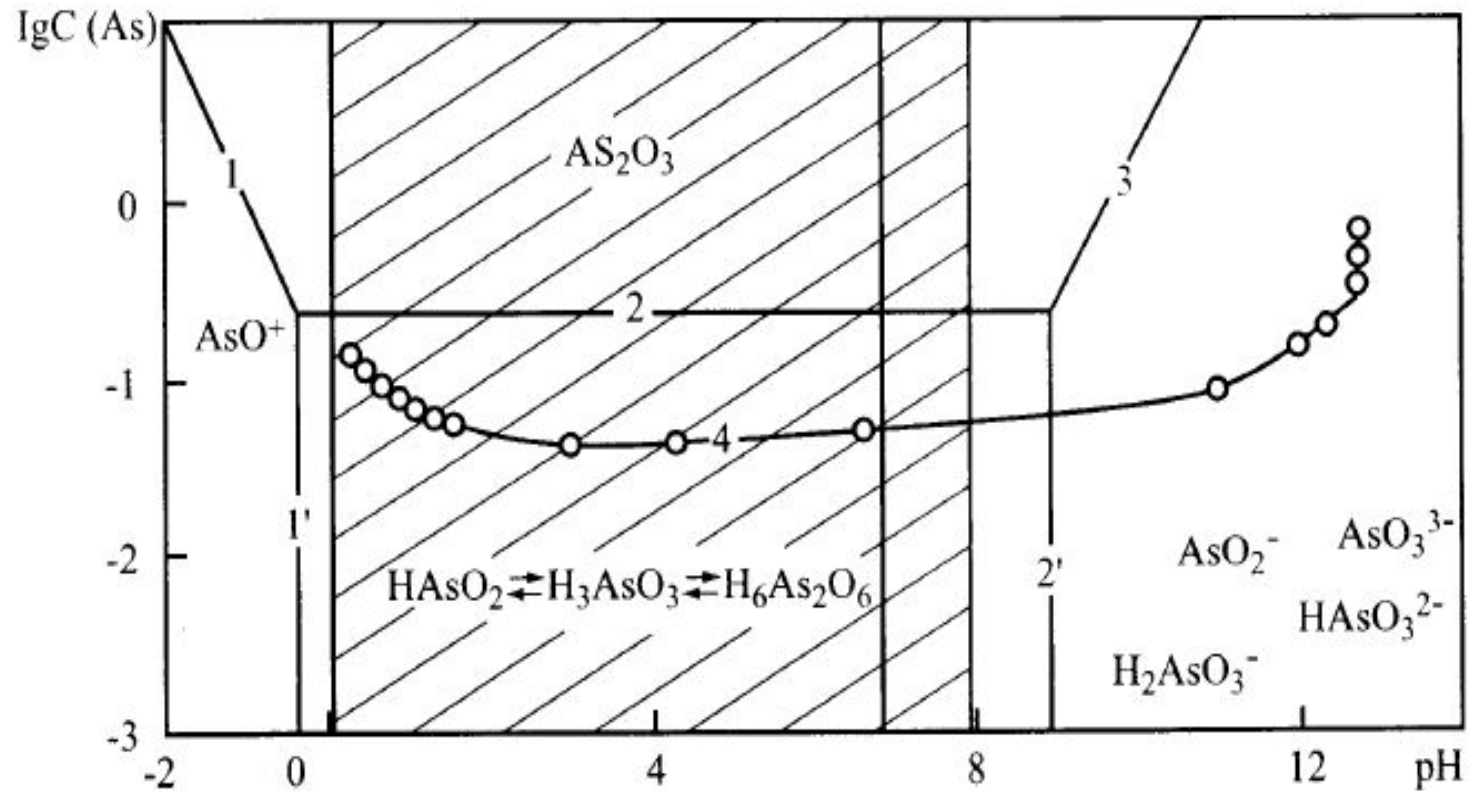


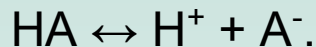
Рис. 9. Диаграмма рН — растворимость оксида мышьяка (III).

1,2,3 — расчетные и 4 — экспериментальная кривая растворимости;

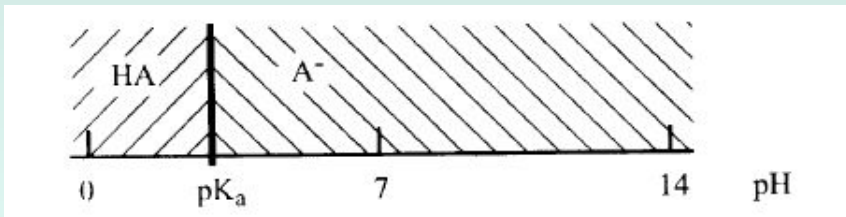
1', 2' — равновесные прямые кислотно-основной ионизации различных форм As (III).

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

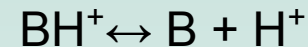
**для кислот:**



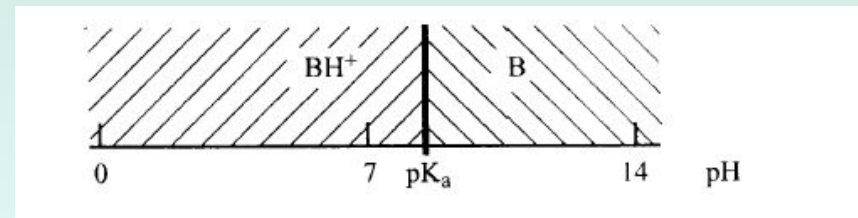
$$pH = pK_a + \log \frac{[\text{ионизированная форма}]}{[\text{неионизированная форма}]}$$



**для оснований:**



$$pH = pK_a + \log \frac{[\text{неионизированная форма}]}{[\text{ионизированная форма}]}$$



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

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

$$pK_a = 14 - pK_b$$

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

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

при  $pH = pK_a$   $[A^-] = [HA]$ .

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

при  $pH = pK_a$   $[BH^+] = [B]$ .

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

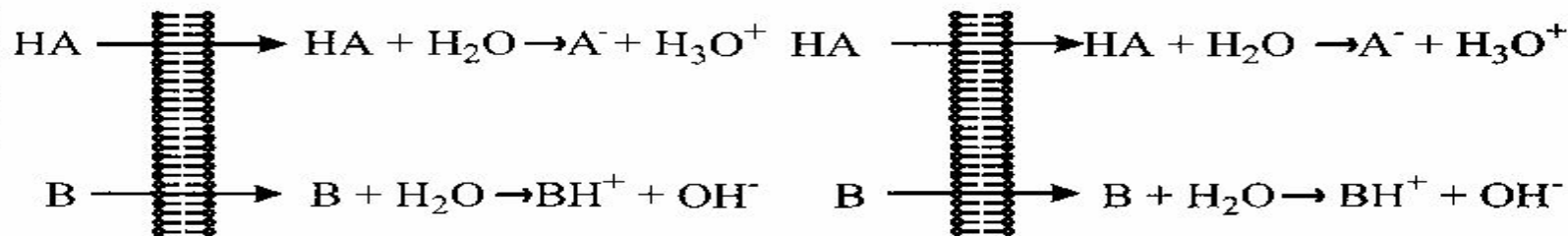
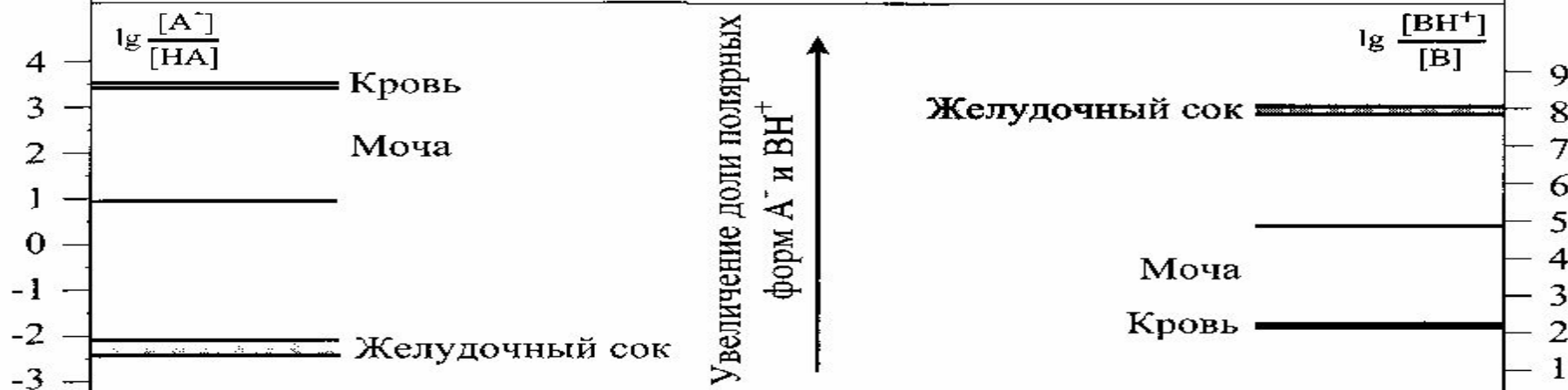
**моча ( pH 4,8-7,4), плазма крови (pH 7,35-7,45) желудочный сок (pH 1,5-1,8).**

Фуросемид ( $pK_a = 3,9$ )

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

Эфедрин ( $pK_a = 9,6$ )

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



Содержимое  
желудка

Плазма  
крови

Моча

**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.

