

И. В. Березовская

КЛАССИФИКАЦИЯ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ ПО ПАРАМЕТРАМ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРИ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ СПОСОБАХ ВВЕДЕНИЯ

ВНЦ БАВ, Купавна, Московская область

В процессе скрининга биологически активных веществ при изучении фармакологической активности и безопасности потенциальных лекарственных веществ неизбежно возникает необходимость оценки их класса токсичности. На ранних этапах исследования, как правило, при определении острой токсичности предпочтение отдается парентеральным способам введения.

Класс токсичности фармакологических веществ, наряду с другими характеристиками, вносит вклад в принятие решения о перспективности разработки потенциального лекарственного препарата. Одна из первых токсикологических классификаций была разработана Кобертом в 1893 [1], в которой вещества распределялись по характеру вызванных паталогоанатомических изменений в организме. Позже приобрели несомненную значимость биохимические классификации [2, 3]. Такие типы классификаций практически невозможно использовать на ранних этапах исследования фармакологических веществ.

Классификации опасности химических веществ широко освещены в работах [4–6], однако они имеют токсиколого-гигиеническую направленность.

Длительное время лекарственная токсикология пользовалась классификацией Ходжа и Стернера [7]. Классификация предусматривает 6 классов острой токсичности при энтеральном и ингаляционном отравлении крыс (табл. 1). В адрес данной классификации высказывались в печати и негативные замечания по поводу использования выражения DL_{50} в весовых единицах, тогда как химические соединения обычно реагируют с биосубстратами в молекулярных, ионных и прочих отношениях [8]. Однако, во всех последующих разработках классификаций токсичности химических веществ в силу практического удобства средние смертельные дозы выражены также в весовых единицах.

Вышеназванная проблема для лекарственной токсикологии разрешалась опубликованной в 1973 г. К. К. Сидоровым [9] классификации ядов при парен-

теральных способах введения по аналогии с классификацией Ходжа и Стернера (табл. 2). Осложнения в этом вопросе возникли в связи с созданием в нашей стране новой классификации опасности веществ по степени воздействия на организм в ранге ГОСТа. В этой классификации отсутствуют классы токсичности, а среди показателей средних смертельных доз — величины при парентеральных способах введения. В последующем положение еще более осложнилось, т.к. появились в интересах различных ведомств две новые классификации (ГОСТ 17.4.1.02–83, МУ 2.1.5.720–98). Классы токсичности и опасности по вышеназванным классификациям приведены в табл. 3.

К. К. Сидоров и И. В. Саноцкий [10] опубликовали результаты проведенных исследований и классификации из четырех классов токсичности химических веществ при внутрижелудочном, накожном и ингаляционном путях поступления. Парентеральные способы введения химических веществ в этой классификации также отсутствуют.

Начиная с 1994 г. Организация экономического сотрудничества и развития (ОЕСД) проводит работу по гармонизации систем классификаций химических веществ по воздействию на здоровье человека и окружающую среду, в том числе систем классификаций по острой токсичности. В качестве проекта согласован вариант оценки острой токсичности по летальному исходу из 5 классов опасности (табл. 4).

В связи с отсутствием в вышеназванных классификациях параметров острой токсичности при парентеральных путях введения химических веществ, нами предпринята попытка создать такую классификацию, адаптированную к ГОСТу 12.1.007–76 и к проекту классификации ОЕСД [11]. С этой целью собран банк данных из The Toxic Substances List 1973 Edition [12] по величинам средних смертельных доз химических веществ для мышей и крыс при внутрижелудочном, подкожном, внутрибрюшинном и внутривенном путях

Таблица 1

Классификация токсичности по Hodge и Sterner (1943)

Класс токсичности	Термин	DL_{50} однократно <i>per os</i> крысы (мг/кг)	Ингаляция паров 4 ч (части на 1 млн.) смертность 2–4 и 6 крыс	DL_{50} кожа кроликов (мг/кг)	Вероятная DL для человека
1	Чрезвычайно токсично	< 1	1–10	< 5	Следы, 1 гран (0,07 г)
2	Высокотоксично	1–50	10–100	5–43	чайная ложка (4 мл)
3	Умеренно токсично	50–500	100–1000	44–340	1 унция (30 г)
4	Малотоксично	500–5000	1000–10000	350–2810	1 пинта (0,47 л)
5	Практически нетоксично	5000–15000	10000–100000	2820–22590	1 кварта (0,95 л)
6	Относительно безвредно	> 15000	> 100000	> 22600	> 1 кварталы

введения. Статистическая обработка собранных данных проведена по программе Microsoft Excel 97.

Анализ данных проводился в двух вариантах. Первый вариант включал все собранные величины DL_{50} по указанным путям введения. Второй вариант базировался на анализе соотношения средних смертельных доз для одинаковых химических веществ при разных путях введения. Анализ базы данных по первому варианту показал, что DL_{50} внутрижелудочно и подкожно различаются в 2,2 раза, внутрижелудочно и внутривенно в 3,4 раза, внутрижелудочно и внутривенно в 6,9 раз, по второму — в 1,5; 3,9 и 6,4 соответственно (табл. 5).

Установленные соотношения несколько отличаются от опубликованных в [9]. Однако нам представляются они более объективными на том основании, что получены на существенно большей выборке, ограничены

Таблица 2
Классификация токсичности веществ при парентеральных способах введения

Класс токсичности	Термин	DL_{50} (мг/кг)	
		под кожу	в брюшную полость
1	Чрезвычайно токсично	0,3	0,2
2	Высокоотоксично	0,4 – 15	0,3 – 10
3	Умеренно токсично	16 – 150	11 – 100
4	Малотоксично	151 – 1500	101 – 1000
5	Практически нетоксично	1501 – 4500	1001 – 3000
6	Относительно безвредно	> 4500	> 3000

Таблица 3
Классификация величин DL_{50} (мг/кг) при введении химических веществ в желудок

Документ	Классы токсичности и опасности			
	1	2	3	4
ГОСТ 12. 1.007–76	< 15	15 – 150	151 – 5000	> 5000
ГОСТ 17.4. 1.02 – 83	до 20	200 – 1000	более 1000	–
МУ 2. 1.5.720 – 98	< 100	100 – 1000	1001 – 10000	> 10000

Таблица 4
Проект классификации химических веществ ОЕСД по показателям острой токсичности

Показатели	Классы опасности				
	1	2	3	4	5
DL_{50} в желудок, мг/кг	5	50	300	2000	5000
DL_{50} на кожу, мг/кг	50	200	1000	2000	
CL_{50} , ингаляция газ, частей на миллион	100	500	2500	5000	С учетом специальных разработанных критериев
пары, мг/л	0,5	2	10	20	
пыль/туман, мг/л/4 ч	0,05	0,5	1	5	

данными только для мелких грызунов (мыши, крысы) и единым параметром острой токсичности — DL_{50} . Несколько неожиданно большее соотношение DL_{50}

Таблица 5
Соотношения DL_{50} при внутрижелудочном и парентеральных способах введения химических веществ

Показатели	DL_{50} в мг/кг (мыши, крысы)			
	Внутрижелудочно (в/ж)	Подкожно (п/к)	Внутрибрюшинно (в/б)	Внутривенно (в/в)
I вариант				
Число показателей	2729	451	1518	614
Средняя величина	1294 (1244 – 1344)	566 (480 – 652)	378 (344 – 410)	188 (158 – 216)
В/ж / п/к	–	2,3	–	–
В/ж / в/б	–	–	3,4	–
В/ж / в/в	–	–	–	6,9
II вариант				
Число показателей		75	184	112
В/ж / п/к	–	1,5	–	–
В/ж / в/б	–	–	3,9	–
В/ж / в/в	–	–	–	6,4

Таблица 6
Проект классификации токсичности химических веществ в соответствии с ГОСТом 12.1.007–76

Показатели	Классы токсичности и опасности			
	1	2	3	4
DL_{50} внутрижелудочно, мг/кг	< 15	15 – 150	151 – 5000	> 5000
DL_{50} подкожно, мг/кг	8	> 8 – 80	> 80 – 2000	> 2000
DL_{50} внутрибрюшинно, мг/кг	4	> 4 – 40	> 40 – 1250	> 1250
DL_{50} внутривенно, мг/кг	2	> 2 – 20	> 20 – 700	> 700

Примечание: 1 класс — Чрезвычайно токсичны; 2 класс — Высокоотоксичны; 3 класс — Умеренно токсичны; 4 класс — Малотоксичны.

Таблица 7
Проект классификации токсичности химических веществ в соответствии с классификацией ОЕСД

Показатели	Классы токсичности и опасности				
	1	2	3	4	5
DL_{50} внутрижелудочно, мг/кг	5	50	300	2000	5000
DL_{50} подкожно, мг/кг	2	20	150	1000	2500
DL_{50} внутрибрюшинно, мг/кг	1	10	75	500	1250
DL_{50} внутривенно, мг/кг	0,7	7	40	300	700

внутрижелудочно и внутривенно, вероятно, вызвано вкладом различной скорости введения веществ в вену. При этом установлено, что частота совпадений по принадлежности к одному и тому же классу токсичности при введении веществ в желудок по сравнению с введением подкожно, внутривенно и внутривенно составляет 74 %. Остальные вещества попадали в пограничные классы.

С учетом установленных нами в двух вариантах соотношений средних округленных величин DL_{50} при внутрижелудочном и парентеральных способах введения (подкожно, внутривенно, внутривенно) химических веществ предлагаются проекты классификации, соответствующие ГОСТу 12.1.007–76 (табл. 6) и ОЕСД (табл. 7).

Вряд ли целесообразно создавать отдельную классификацию для лекарственных препаратов. Однако такое решение нам представляется возможным только в крайнем случае, если предлагаемые классификации не могут быть использованы другими специалистами в области токсикологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. R. Kobert, *Lehrbuch eds Intoxicationen*, Stuttgart, (1893).

2. А. А. Покровский, *Химические основы процессов жизнедеятельности*, В. Н. Орехович (ред.), Медицина, Москва (1962).
3. Л. А. Тиунов, в кн.: *Вопросы общей промышленной токсикологии*, Ленинград (1963), с. 80.
4. И. В. Саноцкий, И. П. Уланова, в кн.: *Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических соединений*, Медицина, Москва (1975), сс. 54 – 73.
5. С. Д. Заугольников, М. М. Кочанов, А. О. Лойт, И. И. Ставчанский, в кн.: *Экспрессные методы определения токсичности и опасности химических веществ*, Медицина, Ленинград (1978), с. 97.
6. И. Д. Гадаскина, Э. Н. Левина, Е. И. Люблина и др., в кн.: *Основы общей промышленной токсикологии (руководство)*, Н. А. Толоконцев, В. А. Филлов (ред.), Медицина, Ленинград (1976), сс. 16 – 30.
7. H. C. Hodge, L. H. Sterner, *Am. Industr. Hyg. Ass. Quart.*, **10**(4), 93 (1943).
8. И. В. Саноцкий, “К вопросу об оценке сравнительной токсичности промышленных ядов” в кн.: *Токсикология новых промышленных химических веществ*, Вып. 9, Москва (1967), сс. 7 – 19.
9. К. К. Сидоров, *О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения. Токсикология новых промышленных химических веществ*, Вып. 13, Москва (1973), сс. 47 – 51.
10. K. K. Sidorov, I. V. Sanotski, *Centr. Europ. J. Occupat. Envir. Med.*, **2**(4), 349 – 356 (1996).
11. К. К. Сидоров, *Токсикол. вестник*, № 3, 39 (1999).
12. *The Toxic Substances List 1973*, Herbert E., Christensen D. Sc.(eds.), U. S. Department of Health, Education and Welfare, Rokville, Maryland (1973).

Поступила 26.11.02