# Практична робота № 2

**Тема: ЗАЛЕЖНІСТЬ «ДОЗА-ЕФЕКТ» В ТОКСИКОЛОГІЇ**

*Мета:* ознайомитись з особливостями формування залежності «доза- ефект» в токсикології, розрахувати величину ефекту при впливі різних доз і часу токсиканту на організм у випадку потрапляння через дихальні шляхи.

# 1. Особливості формування залежності «доза-ефект»

**Токсичність** – властивість хімічних елементів, сполук і біогенних речовин згубно впливати на живі організми.

Залежно від діючої дози практично усі речовини в певних умовах можуть виявитися шкідливими для організму. Це справедливо для токсикантів, що діють як місцево, так і після резорбції у внутрішнє середовище організму.

Механізм взаємодії хімічної речовини з біологічним об'єктом є основою токсичної дії, що призводить до розвитку **токсичного процесу (ефекту)** – зміни будь-якого показника або життєво-важливих функцій організму.

Спектр проявів токсичного ефекту залежить від фізико-хімічних властивостей отрути, особливостей впливу (доза, час, періодичність), специфіки організму, факторів навколишнього середовища (рН, температури та ін.) тощо. Інтенсивність розвитку ефекту залежить від кількості токсичної речовини і часу, протягом якого вона впливає на живий організм.

Залежність ефекту впливу токсикантів на біологічний об'єкт (на всіх рівнях організації живої матерії: від молекулярного до популяційного) від концентрації (дози) може бути зображена графічно у вигляді кривої **«доза- ефект»**. При цьому, в переважній більшості випадків, буде реєструватися загальна закономірність: *зі збільшенням дози – збільшується ступінь пошкодження системи; до процесу залучається все більше число складових її елементів.*

На рисунку 1 представлені типові види таких кривих. Зазвичай вони представляють собою *S*-образні криві, а іноді мають вид гіперболи, експоненти або параболи.



Рисунок 1. Криві «доза–ефект» для речовин *а*, *в*, *с* за показником виживаності (за А. А. Голубєвим і соавт.)

Ці криві відбивають складний характер взаємодії шкідливої речовини з об'єктом, якісні й кількісні особливості такої взаємодії в кожному конкретному випадку.

З рисунку видно, що на кривих «доза-ефект» є різні ділянки, на яких невеликі зміни концентрації (дози) речовини викликають значне збільшення ефекту впливу або призводять лише до слабкої його зміни. Якщо розташовувати речовини *а*, *в*, *с* в порядку зростання ефекту їх впливу, то в різних зонах кривої «доза-ефект» цей порядок буде різним. Так, в зоні I – *a*>*b*>*c*, у зоні II – *b*>*а*>*с*, у зоні III – *b*>*с*>*а* і в зоні IV – *с*>*b*>*а*. Таким чином, що якщо оцінювати токсичність речовини за величиною дози, що викликає певний відсоток загибелі тварин, то результат порівняльного аналізу токсичності речовин може бути різним (залежно від того, в якій зоні кривої «доза-ефект» проводиться цей аналіз). Ця обставина обумовлює важливість вивчення всіх зон кривих «доза-ефект».

За співвідношенням між концентрацією і часом токсиканти поділяють на дві групи:

1. *Хроноконцентраційні* – речовини, при впливі яких токсичний ефект істотно залежить від фактору часу. Типовими прикладами таких шкідливих речовин є фосген, ацетон і отрути, що блокують ферментні системи та ін.
2. *Концентраційні* – це речовини, дія яких залежить переважно від концентрації, а не від часу. До таких отрут відносяться синильна кислота (HCN), летючі наркотики, кокаїн та ін.

Крім того, величезний внесок у величину токсичного ефекту робить також «переривчастість» впливу. *Безперервним* вважають вплив, коли концентрація отрути протягом усього часу надходження залишається постійною. Якщо ж процес потрапляння отрути характеризується періодичністю (наприклад, вдихання отрути чергуються з інтервалами вдихання чистого повітря) в певній закономірності, такий вплив називають *переривчастим*.

На прояв залежності «доза-ефект» певним чином впливають *внутрішньо- і міжвидова мінливість* організмів. Дійсно, особини, які відносяться до одного виду, істотно відрізняються один від одного за біохімічними, фізіологічними і морфологічними характеристиками, які в більшості випадків, обумовлені їх генетичними особливостями. Ще більш виражені, в силу тих же генетичних особливостей, міжвидові відмінності. У цьому випадку дози конкретної речовини, в яких вона викликає пошкодження організмів одного чи різних видів, іноді дуже істотно відрізняються.

В загальному випадку залежність «доза-ефект» відображає властивості не тільки самого токсиканта, але й організму, на який він впливає. На практиці це означає, що кількісну оцінку токсичності, засновану на вивченні залежності

«доза-ефект», слід проводити в експерименті на різних біологічних об'єктах і обов'язково використовувати статистичні методи обробки отриманих даних.

# 2. Визначення величини токсичного ефекту за формулою Габера

Залежність між концентрацією шкідливої речовини, часом її впливу і токсичним ефектом *при надходженні через дихальні шляхи* отримала кількісне вираження у вигляді формули Габера:

*W = C ∙ t,* (1)

де *W* – величина токсичного ефекту; *C* – концентрація токсину; *t* – час впливу. Ефект, що виявляється в результаті впливу на організм шкідливих речовин,

може бути охарактеризований летальними наслідками піддослідних, а також

токсичними проявами, що не призводять до смерті останніх. Між цими двома граничними результатами можна судити про дійсну величину ефекту токсину на організм.

Однак, ця формула справедлива лише для деяких речовин (зокрема,

ароматичних вуглеводнів) і тільки в певних межах, коли час і концентрація не надто великі і не дуже малі.

*Приклад визначення величини токсичного ефекту за формулою Габера Задача 1***.** Визначте величину ефекту при впливі різних доз і часу фосгену,

що має *ознаки набряку легень у кішок*, за даними таблиці 2.

Таблиця 2

Параметри впливу фосгену на піддослідних тварин

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Час впливу *t*, хв. | 10 | 15 | 30 | 65 | 120 |
| Концентрація,*C*, мг/м3 | + | - | 500 | 450 | 150 | 50 | 50 | 40 | 15 | - | 15 |
| o | 500 | 450 | 75 | 50 | 30 | 20 | - | 5 | 10 |

Позначення: + відповідає загиблим тваринам; o – тим, що вижили.

1. Для розрахунку величини ефекту (форм. 1) приймаємо лише ті значення концентрацій токсину, при впливі яких в часі тварини вижили:

|  |  |
| --- | --- |
| *W*  50010  5000 мг·хв./м31 | *W*  3015  450 мг·хв./м35 |
| *W*  45010  4500 мг·хв./м32 | *W*  2015  300 мг·хв./м36 |
| *W*  7510  750 мг·хв./м33 | *W*  5  65  325 мг·хв./м37 |
| *W*  5010  500 мг·хв./м34 | *W*  10120  1200 мг·хв./м38 |

1. Будуємо графік залежності часу впливу фосгену від його концентрації для тварин, що вижили (рис. 2). Переломлення лінії залежності (крапки із координатами А (10, 75) і В (65, 5) свідчить про значиму величину ефекту впливу доз фосгену у часі.



Рис. 2. Графік залежності часу впливу фосгену від його концентрації (координати крапок: + – для загиблих тварин; 0 – для тих, що вижили)

1. Для визначення дійсної величини ефекту знаходимо середнє арифметичне серед значень величин ефекту, які відповідають інтервалу між крапками А і В.

*Wзаг*

 750  500  450  300  325  465 мг·хв/м3.

5

Відповідь: величина дійсного значення ефекту впливу фосгену, що виявляє ознаки набряку легень у піддослідних кішок, складає 465 мг·хв/м3.

*Задача 2***.** Визначте величину значимого ефекту при впливі фосгену, що характеризується летальними наслідками для піддослідних тварин в результаті набряку легень, за даними таблиці 2.

1. При розрахунку величини смертельного ефекту (форм. 1) приймаємо лише ті значення концентрацій токсину, при яких тварини загинули, одержавши смертельну дозу фосгену в часі.

|  |  |
| --- | --- |
| *W*  50015  7500 мг·хв./м31*W*  45015  6750 мг·хв./м32*W*  15015  2250 мг·хв./м33*W*  5015  750 мг·хв./м34 | *W*  50 30  1500 мг·хв./м35*W*  40 30  1200 мг·хв./м36*W*  15 30  450 мг·хв./м37*W*  15120  1800 мг·хв./м38 |

1. Будуємо графік залежності часу впливу фосгену від його концентрації для загиблих тварин (за прикладом рис. 2).
2. Визначаємо дійсне значення смертельного ефекту як середнє арифметичне серед значень смертельних величин ефекту, що відповідають інтервалу між крапками А (15; 50) і В (30; 15):

*Wзаг*

 750  1500 1200 450  975мг·хв/м3.

4

Відповідь: величина дійсного значення смертельного ефекту в результаті набряку легень у кішок при впливі фосгену складає 975 мг·хв/м3.

## Завдання

1. Вивчити приклад розрахунку значимої величини ефекту при впливі різних доз і часу фосгену на піддослідних тварин.
2. Визначити величину ефекту при впливі різних доз і часу фосгену, що має ознаки набряку легень у кішок, за індивідуальним завданням
3. Визначити величину значимого ефекту при впливі фосгену, що характеризується летальними наслідками для піддослідних тварин в результаті набряку легень, за індивідуальним завданням.
4. Оформити розрахунки в робочому зошиті.
5. Захистити роботу і відповісти на контрольні питання.

## Контрольні питання

1. Охарактеризуйте поняття «токсичність» та «токсичний ефект».
2. Розкрийте особливості формування залежності «доза-ефект».
3. Наведіть класифікацію токсикантів за співвідношенням між концентрацією і часом впливу на організм.
4. Як впливає фактор переривчатості впливу токсиканта на виникаючий при цьому ефект?
5. Поясніть сутність формули Габера.