# Практична робота № 3

**Тема: КРИТЕРІЇ ОЦІНКИ ТОКСИЧНОСТІ ХІМІЧНИХ РЕЧОВИН**

*Мета:* ознайомитись з основними параметрами токсикометрії, вивчити особливості співвідношення між параметрами токсикометрії та рівнем біологічної дії токсиканта; навчитись оперувати визначеними показниками з метою оцінки токсичності шкідливих речовин.

# Визначення експериментальних параметрів токсикометрії

Параметри (критерії) токсикометрії, які визначаються безпосередньо в експерименті, називаються *експериментальними (первинними).*

Токсикологічна оцінка починається з одержання даних про смертельні дози (мг/кг, мл/кг) й концентрації (мг/м3, мг/л, мг/кг, %), тобто з встановлення верхніх параметрів токсичності у гострому досліді.

Найбільш статистично значимими параметрами для характеристики токсичності отрут за смертельним ефектом є наступні:

* **середня смертельна концентрація в повітрі** (*CL50*) – концентрація речовини, що викликає загибель 50% піддослідних тварин (миші, щури) при двох-, чотиригодинному *інгаляційному* впливі та подальшому 14-ти денному терміні спостереження;
* **середня смертельна доза** (*DL50*) – доза речовини, що викликає загибель 50% піддослідних тварин при одноразовому введенні в *шлунок, черевну порожнину* та подальшому 14-ти денному терміні спостереження.

Токсичність отрут тим більше, чим менше величини *CL50* й *DL50*.

Середня смертельна доза (концентрація) встановлюється в обов'язковому порядку на декількох (мінімум чотирьох) видах лабораторних тварин з метою вивчення міжвидової чутливості до дії отрути.

**Ступінь токсичності** – величина, зворотна середній смертельній дозі (концентрації).

Інші показники верхніх параметрів токсичності (наприклад: *DL100* та *СL100* найменша доза чи концентрація, що викликає загибель всіх досліджених тварин; *DL0* та *СL0* – максимальна доза чи концентрація, що не призводить до загибелі тварин), не є статистично значимими і можуть використовуватися як

додаткові орієнтовні величини.

Пороговість дії шкідливих факторів пов'язана з особливостями живого об'єкта і характеризує порушення меж звичайних фізіологічних коливань, тобто вихід за межі гомеостазу.

**Поріг гострої токсичної дії** (*Limac*) – мінімальна концентрація (доза) речовини, що викликає при однократному двох-чотиригодинному інгаляційному або однократному внутрішньо-шлунковому впливі зміни обумовлених показників життєдіяльності організму, що виходять за межі фізіологічних відхилень.

Однак при токсикологічній оцінці хімічних речовин не можна виходити тільки з результатів вивчення гострих отруєнь, тому що при кількоразовому (тривалому) впливі деяких речовин інтоксикація має інший патогенез, ніж патогенез гострої інтоксикації. В реакції організму на тривалу дію отрут проявляється певна стадійність: період первинних реакцій; період неспецифічно підвищеної опірності; період компенсації й декомпенсації.

Тому на наступному етапі токсикологічної оцінки шкідливих речовин визначається поріг хронічної токсичної дії.

**Поріг хронічної токсичної дії** (*Limсh*) – мінімальна концентрація (доза) речовини, що викликає при безперервному фіксованому за тривалістю впливі (чотири-шість місяців) зміну обумовлених показників життєдіяльності організму, що виходять за межі фізіологічних відхилень.

**Поріг специфічної (вибіркової) дії** (*Limsp*) – мінімальна концентрація (доза) речовини, що викликає зміни біологічних функцій окремих органів і систем організму, що виходять за межі пристосувальних фізіологічних реакцій в умовах гострих та хронічних впливів.

# Похідні параметри токсикометрії

Отримані в гострих дослідах параметри токсичності (*CL50*, *Limac*, *Limсh*) дозволяють розраховувати *зони гострої, хронічної* та *специфічної дії*, які дають можливість оцінити небезпеку хімічної речовини і підійти до обґрунтування гранично допустимих концентрацій.

Небезпека оцінюється за двома групами кількісних показників: критеріями потенційної і реальної небезпеки.

До *показників потенційної небезпеки* (визначають можливість потрапляння отрути в організм при вдиханні, попаданні на шкіру і т.д.) відносять: летючість речовини (або її похідне – коефіцієнт можливості інгаляційного отруєння *КМІО*), розчинність у воді й жирах, дисперсність аерозолів та інші.

***КМІО*** – кількісна характеристика здатності хімічної речовини викликати інгаляційне отруєння, тобто відношення летючості речовини (максимально досяжної концентрації в повітрі) при температурі 20*°*С до величини середньої смертельної концентрації для мишей (при 2-х годинній експозиції та 2-х тижневому строку спостереження):

*КМІО = К* 20°

*С*𝐿50

(2)

При витоку газу або летючої речовини можливість гострого отруєння тим вище, чим більше насичуюча концентрація при температурі 20*°*С. Якщо *КМІО* менше 1 – небезпека гострого отруєння достатньо *мала*, якщо вище – існує реальна небезпека гострого отруєння при аварійному витоку промислової отрути.

Якщо *К20* не визначена експериментально, то її можна розрахувати через інші параметри:

*К20*

*°* =  р·*М* , мг/л (3)

18,3

де *ρ* – тиск насичених парів в мм ртутного стовпчика при температурі 20°С;

*М* – молярна маса, г/моль.

До показників *реальної небезпеки* відносять численні параметри токсикометрії та їхні похідні.

Про реальну небезпеку розвитку гострого отруєння можна судити за величиною **зони гострої дії** (*Zac*)**,** яка представляє собою відношення середньої смертельної концентрації (дози)до порогу гострої дії речовини:

*Zac*

*=* 𝐶𝐿50

𝐿i𝑚*ас*

(4)

Зона гострої дії (*ЗГД*) відповідає зміні біологічних показників, що виходять за рамки пристосувальних фізіологічних реакцій, на рівні цілісного організму. Вона є інтегральним показником компенсаторних властивостей організму, його здатності до знешкодження й виведення отрути, а також компенсації ушкоджених функцій.

*ЗГД* характеризує діапазон концентрацій речовин (від початкових до крайніх), що впливають на організм при однократному надходженні, і обернено пропорційна небезпеці отрут при однократному впливі. Чим менше *ЗГД*, тим небезпечніше речовина, бо навіть невелике підвищення її концентрації (починаючи із граничної) уже може викликати крайні форми патології організму, навіть смерть.

Показниками реальної небезпеки розвитку хронічної інтоксикації є значення зон хронічної та біологічної дії.

**Зона хронічної дії** (*Zcr*) виражається відношенням порогу гострої дії до порогу хронічної дії токсиканта:

*Zcr*

*=*𝐿i𝑚𝑎𝑐

𝐿i𝑚𝑐ℎ

(5)

Зона хронічної дії (*ЗХД*) є показником компенсаторних властивостей організму на низькомолекулярному рівні і показує, наскільки великий розрив між концентраціями, що викликають початкові явища інтоксикації при

однократному й тривалому надходженні в організм шкідливих речовин. Чим ширше *ЗХД*, тим небезпечніше речовина, бо концентрації, які викликають хронічний ефект, значно менше тих, що провокують гострі отруєння. Хронічні отруєння при дії таких речовин розвиваються потай, непомітно, протягом тривалого періоду. Небезпека хронічного отруєння прямо пропорційна величині *Zch*.

Велике значення також має виявлення небезпеки речовин за показниками вибірковості (специфічності) наявного ефекту: алергенного, бластогенного, дратівливого та ін. У таких випадках зручно використовувати такий показник, як зона специфічної дії.

**Зона специфічної дії** (*Zsp*) – це відношення порога однократної дії, встановленого за інтегральними показниками, до порога гострої дії по специфічних (системних, органних, рецепторних) показниках:

*Zsp*

*=* 𝐿i𝑚𝑎𝑐

𝐿i𝑚𝑠𝑝

(6)

**Зона біологічної дії** (*Zbiol*) – відношення середньої смертельної концентрації (дози) до граничної концентрації (дози) при хронічному впливі:

*Zbiol*

*=* 𝐶𝐿50

𝐿i𝑚𝑐ℎ

(7)

Чим більше значення *Zbiol*, тим більш виражена здатність з'єднання до кумуляції в організмі.

Визначення підпорогової і порогової концентрацій (*ППК* і *ПК*) в хронічному експерименті дозволяє виявити особливості дії токсичної речовини, можливість адаптації тварин до її впливу, а також отримати значення ГДК.

Перехід до нормативного показника здійснюється шляхом множення порогових концентрацій на **коефіцієнт запасу** (*Кз*):

*К = а ·*Zсh · *КМІО*

*з*

Z𝑎𝑐

(8)

де *а* – коефіцієнт пропорційності (для парів летючих речовин *а* = 1).

Коефіцієнт запасу показує, у скільки разів гранично допустима концентрація шкідливої речовини, встановлена для людини, менше порогу хронічної дії цієї речовини, встановленого в дослідах на тваринах. Тобто це величина, на яку потрібно розділити поріг хронічної дії, щоб забезпечити повну безпеку речовини.

Величина коефіцієнта запасу залежить від ступеня токсичності речовини, її здатності до кумуляції та наявності специфічної дії токсиканта.

Коефіцієнт запасу особливо важливий у тих випадках, коли має місце ефект синергізму, збільшується значення *КМІО*, розширюється зона хронічної дії, зростає коефіцієнт кумуляції, зменшується зона гострої дії і т.п.

На підставі значення *Кз* можна розрахувати **гранично допустиму концентрацію** (*ГДК*) шкідливої речовини:

*ГДK =* 𝐿i𝑚𝑐ℎ

*К3*

(9)

Вищезазначені параметри токсикометрії можна умовно розташувати в послідовності, яка схематично відображає співвідношення між рівнем біологічної дії і величиною параметра (рис. 1).

Рис. 1. Співвідношення між параметрами токсикометрії і рівнем біологічної дії токсиканта

## Завдання





 

Індивідуальне завдання:



## Контрольні питання

1. Як визначаються експериментальні параметри токсикометрії?
2. Визначте поняття середньосмертельних доз та концентрацій.
3. У чому полягає сутність поняття пороговості дії шкідливих факторів?
4. Охарактеризуйте критерії оцінки потенційної небезпеки токсикантів.
5. Охарактеризуйте критерії оцінки реальної небезпеки токсикантів.
6. Поясніть особливості співвідношення між параметрами токсикометрії і рівнем біологічної дії токсиканта.