

Токсикометрия. Параметры и основные закономерности

1 Экспериментальные и производные параметры токсикометрии

1.1 Экспериментальные параметры токсикометрии

Изучение любых вредных веществ предусматривает установление количественных показателей токсичности и опасности его, т. е. параметров токсикометрии.

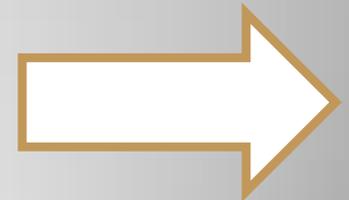
- **Токсикометрия** – совокупность методов и приемов исследований для количественной оценки токсичности и опасности ядов.
- **Опасность вещества** – это вероятность возникновения неблагоприятных для здоровья эффектов в реальных условиях производства или применения химических соединений.
- **Токсичность** – способность некоторых химических соединений и веществ биологической природы оказывать вредное действие на организм человека, животных и растений.

1.1 Экспериментальные параметры токсикометрии

Токсикометрия токсичных соединений включает большой объем исследований, обязательными из которых являются установление смертельных исходов, выявление и количественная характеристика кумулятивных свойств, изучение кожно-раздражающего, резорбтивного, сенсibiliзирующего действия, хронического воздействия на организм с учетом отдаленных эффектов [1].

1.1 Экспериментальные параметры токсикометрии

Параметры (критерии) токсикометрии, которые определяются непосредственно в эксперименте, называются экспериментальными, или первичными. В качестве экспериментальных параметров используются следующие.



1.1 Экспериментальные параметры токсикометрии

CL_{50} – концентрация средняя смертельная – вызывает гибель 50 % подопытных животных (мыши, крысы) при ингаляционном воздействии в течение соответственно 2 и 4 ч и последующем 14-дневном сроке наблюдения (mg/m^3 , mg/l).

DL_{50} – доза средняя смертельная – вызывает гибель 50 % подопытных животных при однократном введении в желудок, брюшную полость с последующим 14-дневным сроком наблюдения (mg/kg).

DL_0 (CL_0) – доза (концентрация) максимально переносимая – наибольшее количество вредного вещества, введение которого в организм не вызывает гибели животных.

DL_{100} (CL_{100}) – доза (концентрация) абсолютно смертельная – наименьшее количество вредного вещества, вызывающее гибель 100 % подопытных животных.

1.1 Экспериментальные параметры токсикометрии

- $\text{Lim}_{ac\ int}$ – порог острого интегрального действия – минимальная доза (концентрация), вызывающая изменения биологических показателей на уровне целостного организма, которые выходят за пределы приспособительных физиологических реакций.
- $\text{Lim}_{ac\ sp}$ – порог острого избирательного (специфического) действия – минимальная доза (концентрация), вызывающая изменения биологических функций отдельных органов и систем организма, которые выходят за пределы приспособительных физиологических реакций.
- $\text{Lim}_{ch\ int}$ – порог общетоксического хронического действия – минимальная доза (концентрация) вещества, при воздействии которой в течение 4 ч по пять раз в неделю на протяжении не менее 4 месяцев возникают изменения, выходящие за пределы физиологических приспособительных реакций, или скрытая (временно компенсированная) патология.
- $\text{Lim}_{ch\ sp}$ – порог отдаленных эффектов – минимальная доза (концентрация) вещества, вызывающая изменения биологических функций отдельных органов и систем организма, которые выходят за пределы приспособительных физиологических реакций в условиях хронического воздействия.

1.1 Экспериментальные параметры токсикометрии

Порог хронического действия служит наиболее важным параметром токсикометрии, позволяющим обосновать гигиенический регламент.

Одним из ведущих факторов, обуславливающих развитие хронического отравления, является процесс кумуляции.

Количественная оценка кумулятивных свойств вредных веществ в промышленной токсикологии осуществляется по величине коэффициента кумуляции.

1.1 Экспериментальные параметры токсикометрии

Коэффициент кумуляции – отношение суммарной дозы яда, вызывающей смертельный эффект у 50 % подопытных животных при многократном дробном введении, к величине дозы, вызывающей тот же эффект при однократном введении:

$$C_{\text{cum}} = DL_{50(n)} / DL_{50},$$

где $DL_{50(n)}$ – суммарная средняя смертельная доза при n-кратном воздействии.

Этот коэффициент – величина, обратная интенсивности кумуляции. Величина коэффициента кумуляции менее 1 свидетельствует о способности вещества к сверхкумуляции; от 1 до 3 – о выраженной, от 3 до 5 – о средней, более 5 – о слабой способности к кумуляции [2].

1.2 Производные параметры токсикометрии

Полученные в острых опытах параметры токсичности (CL_{50} , $Lim_{ac\ int}$, $Lim_{ac\ sp}$) позволяют рассчитывать зоны острого, хронического, специфического действия, которые дают возможность оценить опасность вещества.

Опасность оценивается двумя группами количественных показателей:

- критерии потенциальной опасности;
- критерии реальной опасности.

К потенциальным показателям относится коэффициент возможности ингаляционного отравления

$$КВИО = C_{20} / CL_{50},$$

где C_{20} – насыщенная концентрация вредных веществ в воздухе (летучесть) при температуре 20 °С, мг/м³.

1.2 Производные параметры токсикометрии

О реальной опасности развития острого отравления можно судить по величине зоны острого действия.

Зона острого действия (Z_{ac}) – это отношение средней смертельной концентрации (дозы) к пороговой концентрации (дозе) при однократном воздействии

$$Z_{ac} = CL_{50} / Lim_{ac}.$$

Она является интегральным показателем компенсаторных свойств организма, его способности к обезвреживанию и выведению из организма ядов и компенсации поврежденных функций. Чем меньше Z_{ac} , тем больше опасность развития острого отравления.

1.2 Производные параметры токсикометрии

Показателями реальной опасности развития хронической интоксикации являются значения зон хронического и биологического действия.

Зона хронического действия (Z_{ch}) – отношение пороговой концентрации (дозы) при однократном воздействии к пороговой концентрации (дозе) при хроническом воздействии

$$Z_{ch} = \text{Lim}_{ac} / \text{Lim}_{ch}$$

Величина Z_{ch} используется для характеристики опасности яда при хроническом воздействии. Опасность хронического отравления прямо пропорциональна величине Z_{ch} .

Зона хронического действия является показателем компенсаторных свойств организма на низкомолекулярном уровне.

1.2 Производные параметры токсикометрии

Зона биологического действия (Z_{biol}) – отношение средней смертельной концентрации (дозы) к пороговой концентрации (дозе) при хроническом воздействии

$$Z_{\text{biol}} = CL_{50} / \text{Lim}_{\text{ch}}$$

Чем больше значение Z_{biol} , тем выраженнее способность соединения к кумуляции в организме.

После определения параметров токсикометрии проводят обоснование коэффициента запаса.

Коэффициент запаса – это величина, показывающая отношение концентрации токсического вещества в организме человека к уровню, который считается безопасным или не вызывающим негативных эффектов на здоровье.

1.2 Производные параметры токсикометрии

Коэффициент запаса используется для определения степени опасности токсического вещества и оценки необходимости принятия мер по его снижению или контролю. Чем выше значение коэффициента запаса, тем безопаснее считается уровень концентрации вещества в организме.

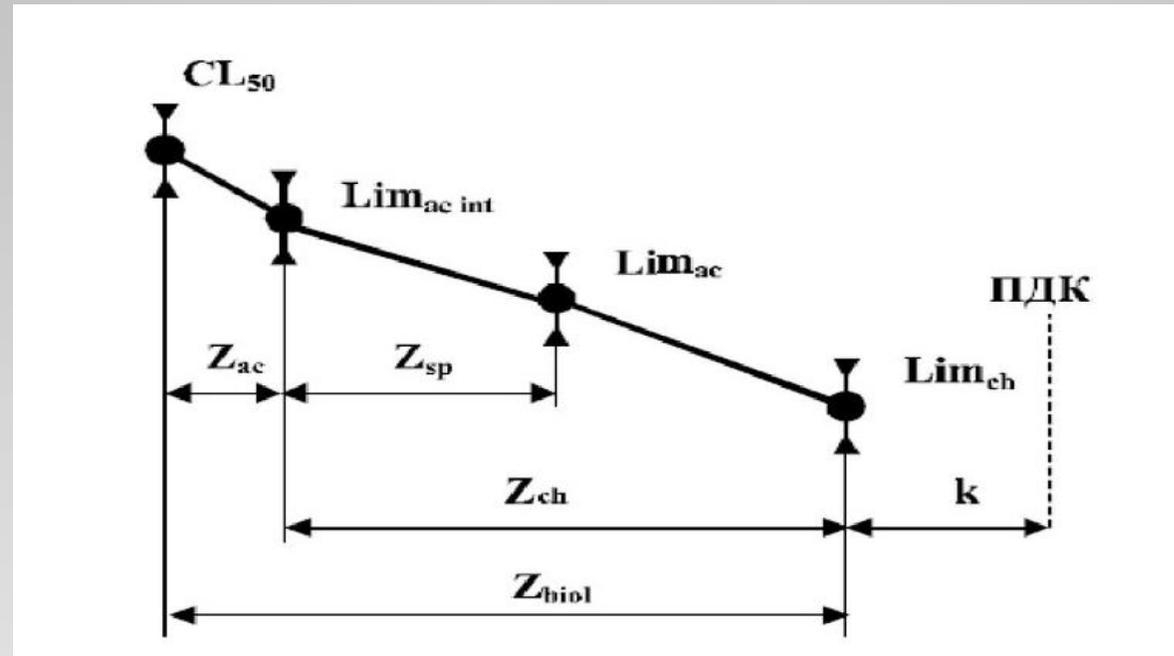
Величина его зависит от особенностей действия яда, адекватности и чувствительности показателей при определении Lim_{ch} и пр. В обычных условиях коэффициент принимается в интервалах от 3 до 20.

Имея коэффициент запаса, рассчитывают предельно допустимую концентрацию (ПДК) вредного вещества

$$ПДК = Lim_{ch} / k,$$

где k – коэффициент запаса [2].

1.2 Производные параметры токсикометрии



Соотношение между основными и производными параметрами токсикометрии представлено на рис.1[3].

2 Классификация вредных веществ с учетом показателей токсикометрии

Классификация производственных вредных веществ
по степени опасности

Показатель	Класс опасности			
	1	2	3	4
ПДК вредных веществ в воздухе рабочей зоны, мг/м ³	менее 0,1	0,1–1,0	1,0–10	более 10
Средняя смертельная доза при введении в желудок, DL ₅₀ ^ж , мг/кг	менее 15	15–150	151–5000	более 5000
Средняя смертельная доза при нанесении на кожу, DL ₅₀ ^к , мг/кг	менее 100	100–500	501–2500	более 2500
Средняя смертельная концентрация в воздухе, CL ₅₀ , мг/м ³	менее 500	500–5000	5001–50000	более 50000
Зона острого действия, Z _{ac}	менее 6	6–18	18,1–54	более 54
Зона хронического действия, Z _{ch}	более 10	10–5	4,9–2,5	менее 2,5
КВНО	более 300	300–30	29–3	менее 3,0

3 Токсодоза. Зависимость «доза-эффект»

Токсодоза – это состояние организма, вызванное поглощением избыточного количества токсического вещества или яда. Токсодоза может возникнуть в результате передозировки лекарственных препаратов, употребления наркотиков, воздействия ядовитых газов или химических веществ, а также употребления контаминированных или ядовитых продуктов питания.

Зависимость «доза-эффект» может быть прослежена на всех уровнях организации живой материи: от молекулярного до популяционного. При этом в подавляющем большинстве случаев будет регистрироваться общая закономерность: с увеличением дозы – увеличивается степень повреждения системы; в процесс вовлекается все большее число составляющих её элементов.

В зависимости от действующей дозы практически всякое вещество в определенных условиях может оказаться вредным для организма.

3 Токсодоза. Зависимость «доза-эффект»

Биологическими системами, в отношении которых в токсикологии изучается зависимость «доза-эффект», являются ткани, органы, целостный организм.

В зависимости от действующей дозы практически всякое вещество в определенных условиях может оказаться вредным для организма.

Все дозы или концентрации веществ условно делят на две зоны: зону смертельных величин (DL, CL,) и зону величин несмертельных (эффективных, действующих – ЕД, ЕС).

Основным параметром зависимости «доза-эффект» для определенного токсиканта и биологического объекта является величина среднеэффективной дозы (ЕД₅₀), т.е. такая доза вещества, при действии которой на объект развивается эффект, равный 50% от максимально возможного. При исследованиях на изолированных органах обычно используют величину ЕС₅₀ (среднеэффективная концентрация вещества в пробе).

3 Токсодоза. Зависимость «доза-эффект»

Для приблизительной оценки токсичности ингаляционно действующих веществ, одновременно учитывающей концентрацию токсиканта и время его экспозиции, принято использовать величину «токсодоза», рассчитываемую по формуле, предложенной Габером:

$$W = C t ,$$

где W – токсодоза (мг мин/м³);

C – концентрация токсиканта (мг/м³);

t – время экспозиции (мин).

4 Способность к кумуляции и адаптации (привыкание) к ядам

Кумуляция – это накопление. Есть два вида кумуляции:

Материальная кумуляция – накопление массы яда в организме,

функциональная кумуляция – накопление вызванных ядом патологических изменений.

Когда организм начинает приспосабливаться к воздействию химических веществ, используют термин «привыкание». Установлено, что привыкание в определенной мере и на определенный срок при соответствующих условиях возникает к любому вредному веществу. К условиям, определяющим привыкание, относятся концентрация (доза) токсичного вещества.

В реакции организма на хроническое воздействие подобного химического фактора можно выделить три фазы: первичной реакции, развития привыкания и «срыва» привыкания.

4 Способность к кумуляции и адаптации (привыкание) к ядам

Механизмы привыкания объясняют разные теории, но можно выделить три основные.

- **Метаболическая:** длительно воздействующие на организм вещества становятся постоянными участниками тканевого обмена и поэтому постоянно теряют свои признаки, свойственные им как чужеродным соединениям.
- **Ферментативная:** в организме могут синтезироваться специальные, так называемые индуцированные, ферменты, способные быстро расщеплять различные ксенобиотики.
- **Иммунологическая:** основана на экспериментально установленной способности организма вырабатывать антитела к различным чужеродным веществам.