

Канд. биол. наук *С. В. Сперанский*

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ОБЪЕМНОЙ ТОКСИКОМЕТРИИ

Новосибирский научно-исследовательский санитарный институт

Данная проблема в целом рассматривалась нами в 1970 г. (С. В. Сперанский), поэтому в настоящей статье мы не будем повторять системы обоснования исследования и материалов соответствующего литературного обзора, ограничимся лишь краткой формулировкой основной идеи метода, что совершенно необходимо для дальнейшего изложения.

Идея объемной токсикометрии заключается в том, чтобы путем множественного определения порогов токсического действия в модельных экспериментах на эталонных веществах с заранее известными токсическими свойствами получать количественные показатели специфичности (избирательности) токсических эффектов. Для первоначальной разработки метода объемной токсикометрии мы взяли четыре эталонных вещества: ацетон, диоксан, этиленхлоргидрин (ЭТХГ) и диэтиламин (ДЭА). Этот набор устраивал нас, поскольку почерпнутые из литературы сведения о характере токсического действия ядов позволяли четко расположить их в три «оси» — три ряда — по степени выраженности важнейших обобщенных типов действия на организм (в порядке убывания): ось первая (по нейрогенному действию) — ацетон → ДЭА → ЭТХГ → диоксан; ось вторая (по действию на сердечно-сосудистую систему — ССС) — ДЭА → ЭТХГ, диоксан → ацетон; ось третья (по действию на печень) — диоксан → ЭТХГ → ацетон, ДЭА. Впоследствии к этим веществам было добавлено еще одно (сулема) с целью получения четвертой оси (по действию на почки) — сулема → диоксан → ЭТХГ → ацетон, ДЭА. Итоги проведенного исследования сводятся к следующему.

Разработаны общие принципы для определения порогов по любым показателям в системе исследований, имеющих целью получение количественных ориентиров специфичности токсических эффектов: подопытные животные — нелинейные белые мыши (самцы), введение вещества — внутрибрюшинное, вещества применяются внутрибрюшинно в долях среднесмертельных доз (каждая отдельная доза может быть выражена формулой $\frac{LD_{50}}{2^N}$, где N — целое число). При каждой затравке мышь получает столько

сотых миллилитра раствора, сколько граммов она весит; концентрация вещества в растворе рассчитывается, исходя из этого принципа. Токсический эффект оценивается не только в отдельных временных точках, но и по периодам наблюдений. Доказаны преимущества этой «дополненной» системы обработки данных по сравнению с обычной.

Кроме того, разработано шесть конкретных схем определения порогов токсического действия: 1) схема определения порогов действия ядов на ССС по показателям ЭКГ в сочетании с питуитриновой нагрузкой (данные В. А. Иштыкова); 2) схема определения порогов действия ядов на печень по результатам модифицированной бромсульфалеиновой пробы (наши данные); 3) схема определения порогов действия ядов на почки по четырем показателям в моче — диурезу, ионам K и Na , хлоридам (данные

Таблица 1
Количественные ориентиры избирательности действия ядов

Избирательное действие	Показатели, по которым оценивается порог токсического действия	Пороги при выраженности данного типа действия	
		максимальной	минимальной
На ССС	Четыре показателя ЭКГ с нагрузкой питуитрином	1/1024 LD_{50}	1/32 LD_{50}
На печень	Бромсульфалеиновая проба	1/256 LD_{50}	1/8 LD_{50}
На почки	Диурез, содержание K , Na и хлоридов в моче	1/32 LD_{50}	LD_{50} (условно)
На нервную систему	Мышечная сила, суммационно-пороговый показатель	1/64 $Lim_{н/п}$ 1/512 $Lim_{идп}$	4 $Lim_{н/п}$ 1/4 $Lim_{идп}$

Примечание. Здесь и в табл. 2 н/п — порог по действию на надпочечники; идп — порог по действию на интегральный динамический показатель, определяемый в итоге применения метода фракционного голодания.

Границы классов избирательности токсического действия ядов по величинам пороговых доз

Избирательное действие	Класс 1 (поражения данной системы преобладают над прочими)	Класс 2 (поражения данной системы значительны)	Класс 3 (поражения данной системы в числе прочих)	Класс 4 (избирательность действия яда на данную систему отсутствует)
На ССС (по ЭКГ)	1/1024 LD ₅₀ и ниже	1/512 и 1/256 LD ₅₀	1/128 и 1/64 LD ₅₀	1/32 LD ₅₀ и выше
На печень (по бромсульфалеиновой пробе)	1/256 LD ₅₀ и ниже	1/128 и 1/64 LD ₅₀	1/32 и 1/16 LD ₅₀	1/8 LD ₅₀ и выше
На почки (по показателям мочи)	1/32 LD ₅₀ и ниже	1/16 и 1/8 LD ₅₀	1/4 и 1/2 LD ₅₀	LD ₅₀ (условно)
На нервную систему	1/32 Lim _{н/п} и ниже	1/16 и 1/8 Lim _{н/п}	1/4 и 1/2 Lim _{н/п}	Lim _{н/п} и выше
	1/256 Lim _{идп} и ниже	1/128 и 1/64 Lim _{идп}	1/32 и 1/16 Lim _{идп}	1/8 Lim _{идп} и выше

Б. Б. Шварц и И. П. Платоновой); 4) схема определения порогов нейrogenного действия ядов по мышечной силе и суммационно-пороговому показателю (наши наблюдения); 5) схема определения порогов неспецифического действия ядов по влиянию их на вес надпочечников (наши данные); 6) схема определения порогов неспецифического действия ядов по влиянию их на динамику изменения веса мышцей при заданном стандарте голоданий, насыщений и взвешиваний (наши данные).

В результате расчета порогов для эталонных ядов по упомянутым схемам получены количественные ориентиры избирательности токсического действия веществ на печень, почки, ССС и нервную систему (табл. 1).

На основе полученных данных появилась возможность классифицировать вещества по степени выраженности четырех типов избирательного действия ядов. Предлагаемая нами классификация представлена в табл. 2.

Понятно, что о соответствии классификации истинной картине токсических эффектов можно судить лишь на основании «примерки» ее к конкретным веществам с известным типом действия, т. е. к эталонным ядам. Распределение по классам избирательности взятых нами эталонных веществ дано в табл. 3.

Как можно убедиться из табл. 3, нейrogenность ацетона, политропность ЭТХГ, преимущественное поражение паренхиматозных органов диоксаном, а ССС — ДЭА получили четкое отражение в предлагаемой классификационной системе.

Следует упомянуть, что конкретные схемы эксперимента разрабатывали прежде всего в соответствии с основным критерием правильного отражения заданных токсических свойств. Например, ЭКГ без применения функциональной нагрузки недостаточно выявляла различия в выраженности избирательного действия эталонных ядов на ССС, что обусловило испытание нагрузок, из которых была отобрана наиболее информативная.

Таблица 3
Примеры распределения ядов по классам избирательности токсического действия

Вещество	Избирательное действие на			
	ССС	печень	почки	нервную систему
Ацетон	4	4	4	1
Диоксан	2	1	2	4
ЭТХГ	3	2	3	3
ДЭА	1	4	3	2

Бромсульфалеиновая проба в традиционном варианте, позволяющем регистрировать только вторую фазу действия на печень (понижение ее функции), дала одинаковые величины порогов в долях LD₅₀ для крайних представителей «паренхиматозной оси»

(диоксан — ацетон). Методика стала «работать» лишь после ее принципиального изменения, позволяющего фиксировать первую фразу действия ядов.

Из четырех первоначально определявшихся «нервных» показателей были выбраны два наиболее информативных, однако и по ним соотношение порогов с LD_{50} не удовлетворило нас из-за слабого контраста крайних представителей «нейрогенной оси» (различие всего в 8 раз). Это привело к целенаправленному поиску иных точек отсчета для сравнения с ними порогов нейрогенного действия ядов и разработке соответствующих схем, с помощью которых решался ряд дополнительных методических задач.

Разработку первичной системы объемно-токсикометрических исследований мы в настоящее время не считаем законченной. Безусловно, требуется ее апробация на более широком круге веществ. Возможно, что в ходе такой апробации будут оптимизированы некоторые частные схемы, уточнены границы классов избирательности, однако уже сейчас ясно, что основной замысел объемной токсиметрии себя оправдал.

Мы полагаем, что после расширенной апробации и соответствующих уточнений следует ввести систему количественного определения показателей избирательности действия ядов и токсикологический паспорт вновь изучаемых соединений. Характеристика избирательности, полученная в модельных опытах, явится основанием для определенной направленности профилактических мероприятий на производстве. В случае же дальнейшего расширенного изучения данного соединения с целью гигиенического нормирования она даст ориентиры для выбора методов исследования в хроническом эксперименте.

Следует подчеркнуть, что разработка первичной системы объемно-токсикометрических исследований отнюдь не исчерпывает проблемы количественной оценки избирательности токсических эффектов. В дальнейшем возможно выделение дополнительных категорий избирательности и все более дробное расчленение тех типов действия, которые на стадии первичной разработки метода представлены обобщенно.