

Е. М. Трофимович

## МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ КУМУЛЯТИВНОГО ЭФФЕКТА ПРИ ИНТОКСИКАЦИЯХ

Новосибирский научно-исследовательский санитарный институт

Химические вещества при однократном и повторных воздействиях на организм детерминируют токсические эффекты, причинно-следственные связи которых подчиняются зависимости доза — время — эффект. Доза и время — простые переменные, а эффект — сложная совокупность патогностических признаков, время появления и выраженность которых в значительной степени зависят от динамики кумулятивного процесса.

Термином «кумуляция» обозначается накопление эффектов в результате многократно повторяющихся раздражений, накопления в организме токсичных или лекарственных веществ. В токсикологии различают два типа кумуляции: функциональную и материальную. Однако для выявления и дифференцирования кумуляции еще не предложено адекватных методов и критериев. Оценка выраженности кумулятивного эффекта ограничивается расчетом различных коэффициентов кумуляции (Ю. С. Каган и В. В. Станкевич; С. Н. Черкинский и соавт.; Lim и др.). На их основе проводится классификация химических веществ по эмоциональной градации типа «среднекумулятивные» «сверхкумулятивные» и т. д. (Л. И. Медведь и соавт.). Все предложенные методические приемы определения коэффициента кумуляции различаются выбранными дозами, кратностью затравок, способами расчетов, поэтому коэффициенты кумуляции для

одного и того же химического соединения бывают разными.

В задачу настоящей работы входило определение кумулятивной функции химических соединений; так как только функциональный анализ позволяет дать количественную и качественную характеристики процесса интоксикации, зависящего от химического строения веществ, биологической активности их метаболитов, специфики и эффективности детоксикации. Установлено, что показатель кумулятивной функции химического вещества в каждый момент времени может выражаться одной точкой, гомоморфной к многообразию происходящих процессов и поэтому являющейся репрезентативной. Он представляет собой численное выражение кумулятивного процесса. Определение показателя кумулятивных свойств химических веществ (К) в совокупности по результатам острого и подострого опытов оказалось наиболее удобным и адекватным приемом относительно хронической интоксикации.

Экспериментальные наблюдения показали, что при однократном внутрижелудочном введении химических веществ дозы на уровне 1/10 среднесмертельных ( $LD_{50}$ ) находятся ниже максимально переносимых. Этот уровень выбран для определения К.

В остром опыте параметры острой токсичности веществ рассчитывали методом пробит-анализа. За-

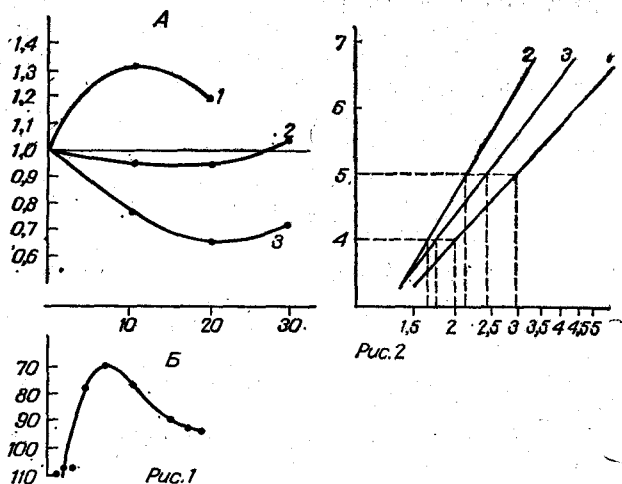


Рис. 1. Кумулятивные эффекты, показатели кумулятивных свойств (А) и динамика активности холинэстеразы (в %) в крови крыс в процессе определения кумулятивных свойств ДИБТФ натрия (Б).

По оси абсцисс — кратность затравок, по оси ординат — показатель К; 1, 2, 3 — соответственно репрессивный, рекуррентный и толерантный эффекты ДИБТФ натрия (1), *n*-гексилугового скантогената калия (2) и 3-критилизотиуроний хлорида (3).

Рис. 2. Графическое выражение зависимости доза — время — эффект для ДИБТФ натрия при острой затравке интактных крыс (1), после предварительного подострого десятикратного (2) и двадцатикратного (3) внутрижелудочного введения 1/10 LD<sub>50</sub> (300 мг/кг).

По оси абсцисс — дозы (в г/кг); по оси ординат — пробиты.

тем интактных животных того же вида, возраста и пола делили на 2 группы, каждая из которых содержала число особей, достаточное для последующих развернутых острых опытов и обработки данных методом пробит-анализа.

Животных 1-й группы подвергали затравке изучаемым химическим соединением десятикратно, а животных 2-й группы 20 раз из расчета 1/10 LD<sub>50</sub>. В период подострой затравки в каждой группе отдельно регистрировали число умерших животных и время наступления смерти. Показатель кумулятивных свойств химического соединения рассчитывали по формуле:

$$K_{10} = \frac{(LD_{50} \cdot LD'_{50}) + (LD_{16} \cdot LD'_{16})}{2} \cdot H_{10},$$

где LD<sub>50</sub> и LD<sub>16</sub> — параметры острой токсичности для интактных животных; LD'<sub>50</sub> и LD'<sub>16</sub> — параметры острой токсичности для животных после десятикратного воздействия 1/10 LD<sub>50</sub> химического вещества; H<sub>10</sub> — коэффициент резистентности организма к десятикратному воздействию химического вещества.

$$H_{10} = \frac{LD_{50} \cdot N}{(LD_{50} \cdot n) + (1/10 LD_{50} \cdot a)},$$

где N — исходное число животных в группе; n — число животных в группе, выживших после подострого воздействия химическим веществом; a — суммарное число затравок тех особей в группе, которые погибли в подостром опыте.

При отсутствии летальных исходов в группе в подостром опыте H-1, а при их наличии H > 1.

Показатели K<sub>20</sub>, H<sub>20</sub>, LD<sub>50</sub> и LD<sub>16</sub> определяли аналогично у животных 2-й группы относительно интактных. При этом коэффициент резистентности организма к химическому веществу рассчитывали по формуле:

$$H_{20} = \frac{2LD_{50} \cdot N}{(2LD_{50} \cdot n) + (1/10 LD_{50} \cdot a)}.$$

Показатели K<sub>10</sub> и K<sub>20</sub> не являются абсолютно однозначными величинами, так как каждый из них определяется с учетом параметров острых опытов, проведенных на животных, имеющих различную степень подострой интоксикации и неодинаковую устойчивость к динамическому воздействию химических веществ вследствие возможного отсева наиболее чувствительных особей. Следовательно, установленная этим методом динамика кумулятивного процесса химических веществ учитывает не только альтернативный признак (H), но и более тонкое проявление реакции организма, регистрируемое изменением наклона прямой токсического эффекта преимущественно в диапазоне от LD<sub>50</sub> к пороговым дозам острого действия.

Целесообразность учета угла наклона прямой токсического эффекта при оценке кумуляции была ранее отмечена И. П. Улановой и соавт. Однако он является грубым показателем для определения K в связи с использованием для ее расчета LD<sub>64</sub>. Поэтому при определении K мы использовали 2 точки на прямой токсического эффекта — LD<sub>50</sub> и LD<sub>16</sub>.

Поскольку параметры острой токсичности имеют численные выражения стандартных ошибок и доверительных границ, показатели кумулятивного эффекта химических соединений рассчитанные предлагаемым методом, выражены в виде вероятностных величин.

Показатель кумулятивных свойств менее 1 указывает на развитие толерантности к повторным воздействиям химических веществ. При выраженном кумулятивном эффекте показатель кумулятивной функции химического соединения превышает 1. Если в процессе подострого воздействия химического соединения на организм летальный эффект наступит у всех животных, то показатель кумулятивной функции будет соответствовать величине H. В зависимости от задачи исследования, можно ограничиться расчетом K<sub>10</sub> или наоборот, определить K<sub>30</sub>.

В экспериментальных исследованиях установлено, что по степени выраженности и динамике проявления кумулятивного процесса химические вещества делятся на 3 группы: толерантно-, рекуррентно- и репрессивно-кумулятивные (рис. 1, А). Для толерантно-кумулятивного процесса характерно снижение кумулятивной активности химического вещества при увеличении кратности воздействия. В основе толерантно-кумулятивной реакции могут лежать разнообразные процессы — от

**Показатели кумулятивных свойств химических веществ и динамика кумулятивного эффекта при внутрижелудочной заправке крыс**

Химическое вещество	$K_{10}$	$K_{20}$	$K_{30}$	Кумулятивный эффект
3-критилизотиуроний-хлорид	0,79	0,65	0,71	Толерантный
О-изопропил-N-метилтиокарбамат	0,80	0,94	0,76	»
О-изобутил-N-метилтиокарбамат	1,72	2,53		Репрессивный
Спирт:				
пропиловый	1,5			»
бутиловый	0,97	1,13		Рекуррентный
гексиловый	1,21	2,12		Репрессивный
октиловый	0,99	1,47		»
Гексиловый ксантогенат	0,95	0,95		Рекуррентный
ДИБТФ натрия	1,31	1,20	1,03	Репрессивный
Ди-2-этилгексилдитиофосфорная кислота	1,52	0,98		Рекуррентный

уменьшения резорбции химических соединений до индукции метаболизирующих микросомальных энзимов печени.

Рекуррентно-кумулятивный процесс характеризуется чередованием толерантных и репрессивных фаз. Репрессивной фазе кумуляции свойственно нарастание интоксикации.

В таблице приведены результаты определения кумулятивных свойств химических соединений 3 групп. В гомологическом ряду нормальных алифатических спиртов преобладает репрессивно-кумулятивная направленность эффекта. При интоксикации фосфорорганическими соединениями наблюдается тенденция перехода от репрессивно-кумулятивной фазы к рекуррентной. Четко выраженный толерантно-кумулятивный эффект дают сероорганические соединения: 3-критилизотиуронийхлорид и О-изопропил-N-метилтиокарбамат. Следовательно, отдельные группы химических соединений могут иметь однонаправленные качественные изменения кумулятивного эффекта, что является весьма важным при прогнозировании явлений хронической интоксикации и выборе методических приемов гигиенического нормирования вредных веществ.

При обосновании ПДК диизобутилдитиофосфата (ДИБТФ) натрия в воде водоемов  $LD_{50}$  для интактных крыс самцов составила 3000 мг/кг, а  $LD_{10}$ —2020 мг/кг. Для определения кумулятивной функции ДИБТФ натрия группы крыс-самцов по 30 особей в каждой затравливали перорально в дозе 300 мг/кг соответственно десяти и двадцатикратно. В 1-й группе летальных исходов не было, а во 2-й одна крыса погибла после 16 затравок, а другая — после 18 ( $n=30-2=28$ ,  $a=16+18=34$ ). Среднесмертельная доза ДИБТФ для животных 1-й группы составила 2150 мг/кг, для животных 2-й группы 2440 мг/кг, а  $LD_{10}$  соответственно 1650 и 1760 мг/кг (рис. 2). По величине показателей кумулятивного эффекта  $K_{10}$  и  $K_{20}$  ДИБТФ были отне-

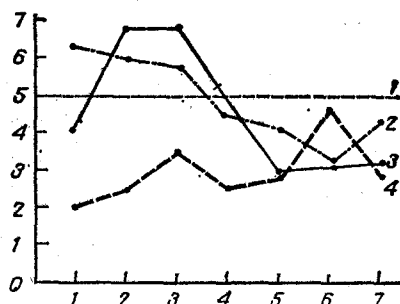


Рис. 3. Динамика показателей функционального состояния организма крыс при хронической пероральной заправке ДИБТФ натрия в интегральном выражении по всем определяемым параметрам в каждый срок наблюдения. По оси абсцисс — месяцы; по оси ординат суммарные единицы относительно контроля; 1 — контроль; 2, 3, 4 — при заправке из расчета 1,01 и 0,01 мг/кг соответственно.

сены к репрессивно-кумулятивным веществам с рекуррентной тенденцией (см. таблицу и рис. 1, А). Одновременно у подопытных животных наблюдалась аналогичная зависимость изменения активности специфически реагирующего на многие фосфорорганические соединения фермента — холинэстеразы крови. При этом статистически значимое снижение активности фермента зарегистрировано на 5—10-е сутки заправки с последующей тенденцией к нормализации на 2-е сутки (рис. 1, Б).

В хроническом санитарно-токсикологическом эксперименте при обосновании ПДК изученного вещества в воде водоемов подобная зависимость функциональных изменений в организме вновь подтвердилась. На рис. 3 показано изменение функционального состояния организма подопытных крыс при действии ДИБТФ натрия в дозах 0,01, 0,1 и 1 мг/кг, выраженное универсальной интегральной величиной для всей совокупности определяемых параметров в каждый период наблюдений. Эти данные свидетельствуют о взаимообусловленности количественного и качественного показателей кумулятивного процесса, его соответствии зависимости доза — время — эффект, и объективности предложенного метода расчета показателя кумулятивных свойств химических веществ.

Л и т е р а т у р а. Голубев А. А., Люблина Е. И., Толоконцев Н. А. — В кн.: Количественная токсикология. Л., 1973, с. 159—172.

Каган Ю. С., Станкевич В. В. — В кн.: Актуальные вопросы гигиены труда, промышленной токсикологии и профессиональной патологии в нефтяной и нефтехимической промышленности. Уфа, 1964, с. 48—49.

Медведь Л. И., Каган Ю. С., Спыну Е. И. — Ж. Всесоюз. хим. о-ва им. Д. И. Менделеева, 1968, т. 13, № 3, с. 263—271.

Уланова И. П., Сидоров К. К. — В кн.: Методы определения токсичности и опасности химических веществ. М., 1970, с. 101—108.

Черкинский С. Н., Красовский Г. Н., Тугаринова В. Н. — В кн.: Санитарная охрана водоемов от загрязнения промышленными сточными водами. М., 1964, вып. 6, с. 290—300.

Lim R. K. S., Rink K. G., Galass H. G. et al. — Arch. int. Pharmacodyn., 1961, v. 130, p. 336—252.

Поступила 13.08.69