

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД  
«НАЦІОНАЛЬНИЙ ГІРНИЧИЙ УНІВЕРСИТЕТ»**



**ГІРНИЧИЙ ФАКУЛЬТЕТ**  
*Кафедра екології*

**ОСНОВИ ЕКОЛОГІЧНОЇ ТОКСИКОЛОГІЇ.**

**МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

до виконання практичних робіт з дисципліни  
студентами напряму підготовки  
6.040106 Екологія, охорона навколишнього  
середовища та збалансоване природокористування

Дніпропетровськ  
НГУ  
2015

Основи екологічної токсикології. Методичні рекомендації до виконання практичних робіт з дисципліни студентами напряму підготовки 6.040106 Екологія, охорона навколишнього середовища та збалансоване природокористування / І.І. Клімкіна, В.Ю. Грунтова; – Д. : НГУ, 2015. – 44 с.

Автори:

І.І. Клімкіна, канд. біол. наук, доц.;

В.Ю. Грунтова, ас.

Затверджено методичною комісією з напряму підготовки 6.040106 «Екологія, охорона навколишнього середовища та збалансоване природокористування» (протокол № 8 від 13.05.2015) за поданням кафедри екології (протокол № 9 від 28.04.2015).

Методичні рекомендації спрямовані на виконання токсикометричних досліджень в екологічній токсикології і містять стислий огляд теоретичного матеріалу, перелік передбачених програмою практичних робіт, контрольних завдань, питань для самоперевірки, довідковий матеріал у вигляді схем, рисунків, таблиць, список рекомендованої літератури.

Відповідальний за випуск завідувач кафедри екології, д-р біол. наук, проф.  
А.І. Горова.

## ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

Методичні рекомендації призначені для студентів напряму підготовки 6.040106 Екологія, охорона навколишнього середовища та збалансоване природокористування.

Дисципліна «Основи екологічної токсикології» входить до блоку дисциплін з природничо-наукової підготовки. Метою викладання дисципліни є формування у студентів уявлень про особливості накопичення різноманітних токсикантів в екологічних системах, їх вплив на живі організми, основи ведення екотоксикологічного моніторингу, формування ризиків для здоров'я людини при негативному впливі хімічних речовин.

В результаті вивчення курсу студенти повиненні:

### 1. *Мати уявлення про:*

- джерела виникнення потенційно небезпечних токсичних речовин у навколишньому середовищі;
- шляхи надходження шкідливих хімічних речовин у довкілля та живі організми та особливості їх накопичення;
- методи трансформації екотоксикантів у навколишньому середовищі.

### 2. *Знати:*

- поняття: ксенобіотик, доза, концентрація, токсичний ефект, гранично допустима концентрація (тимчасово допустима концентрація);
- критерії оцінки токсичності шкідливих речовин (поріг та зона гострого або хронічного впливу токсикантів, середня смертельна концентрація (доза), коефіцієнт можливого інгаляційного отруєння та ін.);
- основні групи забруднювачів; шляхи міграції, трансформації та накопичення токсикантів в екосистемах залежно від їх фізико-хімічних властивостей;
- механізми впливу факторів середовища на організм і межі його стійкості, шляхи адаптації до стресових впливів середовища;
- особливості впливу забруднювачів різної природи на окремі організми та біоценози в цілому.

### 3. *Вміти:*

- використовувати основи токсикометричних досліджень з метою нормування забруднення навколишнього середовища.

Виконання практичних робіт буде сприяти закріпленню знань з лекційного курсу даної дисципліни, допоможе студентам опанувати методи оцінки впливу токсикантів на живі організми та екосистеми в цілому, а також формувати сучасний світогляд з питань вирішення проблем хімічного забруднення довкілля.

## Практична робота № 1

### Тема: КЛАСИФІКАЦІЯ ТА ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНИХ ГРУП ЕКОТОКСИКАНТІВ

*Мета:* ознайомитись з головними представниками ксенобіотиків та їх характерними ознаками, надати токсикологічну оцінку найпоширенішим у навколишнім середовищі токсикантам.

#### 1. Основні поняття екотоксикології

Найважливішою характеристикою хімічних речовин з позиції екотоксикології є їх екотоксична небезпека – потенційна здатність в конкретних умовах викликати ушкодження біологічних систем при потраплянні в навколишнє середовище.

**Токсикометрія** (грец. *toxicon* – отрута + *metreo* – виміряю) – це сукупність методів і прийомів досліджень для кількісної оцінки токсичності й небезпеки шкідливих речовин.

**Токсикант** – це окремий чи комплексний чинник з притаманними лише йому фізичними, хімічними, фізико-хімічними та медико-біологічними властивостями, який здатний викликати патологічні зміни при попаданні в окремий організм (аж до розвитку незворотних уражень органів та систем) та порушення функціонування екологічних систем в цілому.

Теоретично не існує речовин, позбавлених токсичності. У певних умовах обов'язково виявляється біологічний об'єкт, який реагує на дію хімічної речовини в окремих дозах пошкодженням, порушенням функцій або взагалі загибеллю.

**Екологічна токсикологія** – наука, яка структурно вивчає шляхи надходження та міграцію токсикантів у довкіллі, закономірності їх впливу на світ живої природи, а також визначає характер змін у живих організмах на екосистемному рівні.

Об'єкт дослідження екологічної токсикології – **екотоксикант**, який реалізує свою дію на навколишнє природне середовище через вплив на різні таксономічні групи живих організмів.

**Суперекотоксиканти** – хімічні сполуки, які навіть в невеликій кількості володіють високою персистентністю і кумуляцією; можуть спричиняти мутагенну, тератогенну і канцерогенну дію на живі організми.

Часто в екотоксикології використовують термін **ксенобіотик** (від грец. «іноземець») – чужорідна для біосфери хімічна речовина, що природно не синтезується і не може асимілюватись організмами, внаслідок чого не бере участь у природному кругообігу речовин, а тому вільно накопичується у компонентах довкілля (пластмаси, препарати побутової хімії, промислові забруднювачі, лікарські засоби, пестициди тощо).

Сукупність чужорідних речовин, які містяться у навколишньому середовищі (воді, ґрунтах, повітрі та живих організмах) у формі (агрегатному

стані), що дозволяє їм активно вступати в хімічні і фізико-хімічні взаємодії із біологічними об'єктами екосистем, складають **ксенобіотичний профіль біогеоценозу**.

Екотоксиканти можуть спричиняти пряму (токсичну) або непрямую (опосередковану) дію на живі організми. Під **прямою** дією розуміють безпосереднє ураження організмів певної (або декількох) популяцій екотоксикантами (або їх сукупністю) відповідного ксенобіотичного профілю середовища. **Опосередкована дія** токсикантів проявляється, зазвичай, внаслідок дії ксенобіотичного профілю на біотичні або абіотичні елементи, коли умови і ресурси середовища перестають бути оптимальними для існування популяції.

Слід зазначити, що більшість токсикантів здатні спричиняти одночасно як пряму, так і опосередковану дію. В такому випадку їх характеризують як токсиканти **змішаної дії**.

При інтоксикації організму виділяють періоди: (1) контакту з речовиною, (2) прихований, (3) загострення і (4) період одужання.

Залежно від тривалості взаємодії хімічної речовини і організму інтоксикації можуть бути гострими і хронічними. **Гострою** називається інтоксикація, що розвивається в результаті одноразової або повторної дії речовини протягом обмеженого періоду часу (зазвичай не більше доби). Гострі отруєння характеризуються: надходженням в організм отрути в порівняно великих кількостях (при аваріях, помилковому прийомі всередину, розбризкуванні тощо); яскравими клінічними проявами безпосередньо в момент надходження або через невеликий (звичайно не більше декількох годин) прихований (латентний) період. **Хронічні** отруєння виникають поступово, при тривалій дії отрут, проникають в організм у відносно невеликих кількостях, малими дозами через деякі проміжки часу або хаотично.

## 2. Класифікація токсикантів

На даний час відомо тисячі хімічних речовин, які можна класифікувати за наступними принципами:

1. *Походження*: (а) токсиканти природного походження: *біологічні* (бактеріальні токсини, рослинні отрути, отрути тваринного походження); *неорганічні* сполуки (метали у складі руд та мінералів; оксиди сірки, галогени, сірководень при вулканічній активності, монооксид і діоксид вуглецю, оксиди сірки і азоту, сажа – при лісових пожежах); *органічні* сполуки *небіологічного* походження (пірен, бенз(а)пірен та ін., джерелами яких є поклади вугілля, нафти, вулканічна діяльність); (б) синтетичні токсиканти (пестициди, діоксини).

2. *Спосіб використання людиною*: інгредієнти хімічного синтезу та спеціальних видів виробництв; пестициди; ліки і косметика; харчові добавки; палива і мастила; розчинники, барвники, клеї; побічні продукти хімічного синтезу, домішки і відходи.

3. *Умови впливу*: забруднювачі навколишнього середовища (повітря, води,

грунту, харчових продуктів); професійні (виробничі) токсиканти; побутові токсиканти; шкідливі звички й уподобання (тютюн, алкоголь, наркотичні засоби); уражаючі фактори (аварійного та катастрофічного походження, бойові отруйні речовини).

4. *Агрегатний стан*: рідкі, газоподібні, тверді.

5. *Хімічний склад*: оксиди, кислоти, луги, солі, важкі метали, органічні речовини (альдегіди, спирти, нітрозоз'єднання).

6. *Дисперсний стан*: молекулярно-іонні, колоїдні, грубодисперсні (суспензії, емульсії, аерозолі).

7. *Рівень токсичності* (згідно з європейською класифікацією): практично не токсичні, злегка токсичні (етанол), мало токсичні (хлорид натрію), сильно токсичні (фенобарбітал), надзвичайно токсичні (пікротоксин), супертоксичні (діоксин).

8. *Прояв дії*: фізіологічні, психо-фізіологічні, цитогенетичні, мутагенні, тератогенні, канцерогенні та ін.

9. *Характер впливу*: психотропної дії (наркотики: кокаїн, опій), бойові отруючі речовини (зарин, заман); нервово-паралітичної дії (карбофос, зарин); шкірно-резорбтивної дії (дихлоретан, ртуть, миш'як); загально-токсичної дії (ціаністий водень, алкоголь і його сурогати); задушливої дії (оксиди азоту, фосген); сльозоточивої та дратівної дії (хлорпікрин, бойові отруйні речовини, пари сильних кислот і лугів).

10. *Ознаки «вибіркової токсичності»*: серцеві токсиканти – викликають порушення серцевого ритму і ураження серцевого м'яза (серцеві глікозиди, солі барію, калію); нервові токсиканти – викликають психічні порушення, паралічі, кому (наркотики, фосфорорганічні сполуки, алкоголь); печінкові отрути – викликають ураження печінки (отруйні гриби, феноли); ниркові отрути – викликають ураження нирок (сполуки важких металів, щавлева кислота); кров'яні отрути – викликають руйнування еритроцитів, змінюють властивість гемоглобіну зв'язуватися з киснем крові (нітрити, миш'яковистий водень); шлунково-кишкові отрути – вражають різні відділи шлунково-кишкового тракту (сполуки важких металів, сильні кислоти і луги); легеневі отрути – вражають легені, викликають їх набряк (оксиди азоту).

### **Завдання**

1. Охарактеризувати хімічні речовини за варіантом (табл. 1), відповідно до запропонованих ознак: (1.1) назва; (1.2) хімічна формула; (1.3) фізико-хімічні властивості; (1.4) джерела потрапляння у навколишнє середовище; (1.5) використання в господарській діяльності (промисловості, побуті, сільському господарстві); (1.6) шляхи потрапляння в організм людини; (1.7) механізми токсичної дії на тварин та людину (на які органи, тканини або процеси в організмі діє; критичні органи чи системи; наявність прояву специфічної дії: мутагенність, канцерогенність, тератогенність тощо); (1.8) прояви гострого отруєння; (1.9) ознаки хронічного отруєння; (1.10) нормування (ГДК, ОБРВ в об'єктах довкілля); (1.11) клас небезпеки; (1.12)

заходи безпеки.

2. Оформити детальний опис хімічних речовин на листах формату А4 чи в робочому зошиті.

3. Захистити роботу та відповіді на контрольні питання.

Таблиця 1

Варіанти для індивідуальних завдань

Варіант	Речовини		Варіант	Речовини	
1	Бенз(а)пірен	Хром	11	Залізо	Синильна кислота
2	Радон	Ртуть	12	Діоксид азоту	Іприт
3	Мідь	Нікель	13	Алюміній	Фосген
4	ДДТ пестицид	Свинець	14	Олово	Вінілхлорид
5	Ацетон	Стронцій	15	Метан	Барій
6	Кобальт	Аміак	16	Йод	Хлороформ
7	Цинк	Марганець	17	Фосфор	Ванадій
8	Діоксин	Фтор	18	Сірководень	Бензол
9	Миш'як	Діоксид сірки	19	Чадний газ	Ацетилен
10	Кадмій	Хлор	20	Нітрат натрію	Хлорацетофенон

**Контрольні питання**

1. Що вивчає екологічна токсикологія?
2. Чим відрізняються поняття «токсикант», «екотоксикант», «ксенобіотик», «суперекотоксикант»?
3. Що представляє собою «ксенобіотичний профіль» навколишнього середовища?
4. Дайте визначення екотоксикантів прямої, непрямой та змішаної дії. Наведіть приклади.
5. Охарактеризуйте види інтоксикації організму.
6. Наведіть найпоширеніші ознаки, за якими класифікують токсиканти.

**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 (дозы) 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.

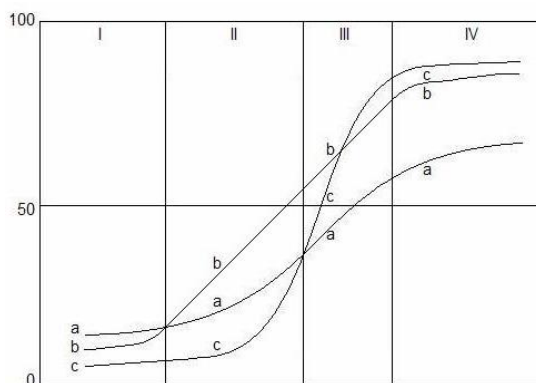


Рисунок 1. Криві «доза-ефект» для речовин *a, в, с* за показником виживаності (за А. А. Голубевим і соавт.)

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 (дозы) речовини викликають значне збільшення ефекту впливу або призводять лише до слабкої його зміни. Якщо розташовувати речовини *a, 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 –  $b > a > c$ , у зоні III –  $b > c > a$  і в зоні IV –  $c > b > a$ . 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:

$$W = C \cdot t, \quad (1)$$

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/м <sup>3</sup>	+	-				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:

$$W_1 = 500 \cdot 10 = 5000 \text{ мг} \cdot \text{хв.} / \text{м}^3$$

$$W_5 = 30 \cdot 15 = 450 \text{ мг} \cdot \text{хв.} / \text{м}^3$$

$$W_2 = 450 \cdot 10 = 4500 \text{ мг} \cdot \text{хв.} / \text{м}^3$$

$$W_6 = 20 \cdot 15 = 300 \text{ мг} \cdot \text{хв.} / \text{м}^3$$

$$W_3 = 75 \cdot 10 = 750 \text{ мг} \cdot \text{хв.} / \text{м}^3$$

$$W_7 = 5 \cdot 65 = 325 \text{ мг} \cdot \text{хв.} / \text{м}^3$$

$$W_4 = 50 \cdot 10 = 500 \text{ мг} \cdot \text{хв.} / \text{м}^3$$

$$W_8 = 10 \cdot 120 = 1200 \text{ мг} \cdot \text{хв.} / \text{м}^3$$

2. 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.

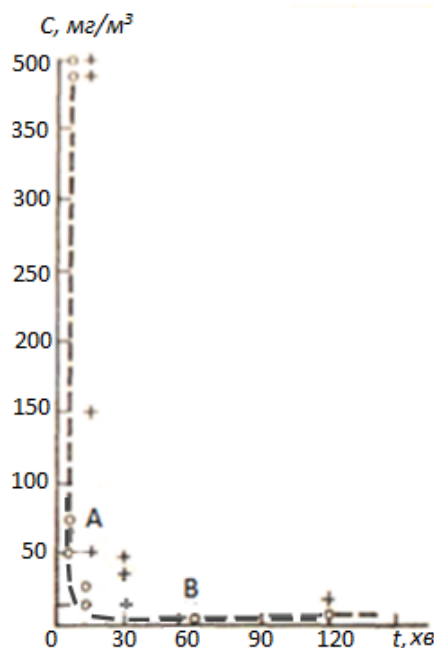


Рис. 2. Графік залежності часу впливу фосгену від його концентрації (координати крапок: + – для загиблих тварин; o – для тих, що вижили)

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

$$W_{\text{заг}} = \frac{750+500+450+300+325}{5} = 465 \text{ мг} \cdot \text{хв}/\text{м}^3.$$

Відповідь: величина дійсного значення ефекту впливу фосгену, що виявляє ознаки набряку легень у піддослідних кішок, складає  $465 \text{ мг} \cdot \text{хв}/\text{м}^3$ .

*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.

$$W_1 = 500 \cdot 15 = 7500 \text{ мг} \cdot \text{хв}/\text{м}^3$$

$$W_5 = 50 \cdot 30 = 1500 \text{ мг} \cdot \text{хв}/\text{м}^3$$

$$W_2 = 450 \cdot 15 = 6750 \text{ мг} \cdot \text{хв}/\text{м}^3$$

$$W_6 = 40 \cdot 30 = 1200 \text{ мг} \cdot \text{хв}/\text{м}^3$$

$$W_3 = 150 \cdot 15 = 2250 \text{ мг} \cdot \text{хв}/\text{м}^3$$

$$W_7 = 15 \cdot 30 = 450 \text{ мг} \cdot \text{хв}/\text{м}^3$$

$$W_4 = 50 \cdot 15 = 750 \text{ мг} \cdot \text{хв}/\text{м}^3$$

$$W_8 = 15 \cdot 120 = 1800 \text{ мг} \cdot \text{хв}/\text{м}^3$$

2. Будуємо графік залежності часу впливу фосгену від його концентрації для загиблих тварин (за прикладом рис. 2).

3. 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):

$$W_{\text{заг}} = \frac{750+1500+1200+450}{4} = 975 \text{ мг} \cdot \text{хв}/\text{м}^3.$$

Відповідь: величина дійсного значення смертельного ефекту в результаті набряку легень у кішок при впливі фосгену складає  $975 \text{ мг} \cdot \text{хв}/\text{м}^3$ .

### ***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.

## 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.

#### 1. 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/м<sup>3</sup>, 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 ( $CL_{50}$ )** – 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 ( $DL_{50}$ )** – 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  $CL_{50}$  й  $DL_{50}$ .

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:  $DL_{100}$  та  $CL_{100}$  найменша доза чи концентрація, що викликає загибель всіх досліджених тварин;  $DL_0$  та  $CL_0$  – 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 ( $Lim_{ac}$ )** – 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 ( $Lim_{ch}$ )** – 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 ( $Lim_{sp}$ )** – 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.

## 2. Похідні параметри токсикометрії

Отримані в гострих дослідах параметри токсичності ( $CL_{50}$ ,  $Lim_{ac}$ ,  $Lim_{ch}$ ) 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):

$$KMIO = \frac{K_{20}^{\circ}}{CL_{50}} \quad (2)$$

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

Якщо  $K_{20}$  не визначена експериментально, то її можна розрахувати через інші параметри:

$$K_{20}^{\circ} = \frac{\rho \cdot M}{18,3}, \text{ мг/л} \quad (3)$$

де  $\rho$  – тиск насичених парів в мм ртутного стовпчика при температурі 20°C;  $M$  – 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** ( $Z_{ac}$ ), яка представляє собою відношення середньої смертельної концентрації (дозы) до порогу гострої дії речовини:

$$Z_{ac} = \frac{CL_{50}}{Lim_{ac}} \quad (4)$$

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** ( $Z_{ch}$ ) виражається відношенням порогу гострої дії до порогу хронічної дії токсиканта:

$$Z_{ch} = \frac{Lim_{ac}}{Lim_{ch}} \quad (5)$$

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  $Z_{ch}$ .

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** ( $Z_{sp}$ ) – це відношення порога однократної дії, встановленого за інтегральними показниками, до порога гострої дії по специфічних (системних, органних, рецепторних) показниках:

$$Z_{sp} = \frac{Lim_{ac}}{Lim_{sp}} \quad (6)$$

**Зона біологічної дії** ( $Z_{biol}$ ) – відношення середньої смертельної концентрації (дозы) до граничної концентрації (дозы) при хронічному впливі:

$$Z_{biol} = \frac{CL_{50}}{Lim_{ch}} \quad (7)$$

Чим більше значення  $Z_{biol}$ , 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** ( $K_3$ ):

$$K_3 = \frac{a \cdot Z_{ch} \cdot KMIO}{Z_{ac}} \quad (8)$$

де  $a$  – коефіцієнт пропорційності (для парів летючих речовин  $a = 1$ ).

Коефіцієнт запасу показує, у скільки разів гранично допустима концентрація шкідливої речовини, встановлена для людини, менше порогу хронічної дії цієї речовини, встановленого в дослідках 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  $KMIO$ , розширюється зона хронічної дії, зростає коефіцієнт кумуляції, зменшується зона гострої дії і т.п.

На підставі значення  $K_3$  можна розрахувати **гранично допустиму концентрацію (ГДК)** шкідливої речовини:

$$ГДК = \frac{Lim_{ch}}{K_3} \quad (9)$$

Вищезазначені параметри токсикометрії можна умовно розташувати в послідовності, яка схематично відображає співвідношення між рівнем біологічної дії і величиною параметра (рис. 3).

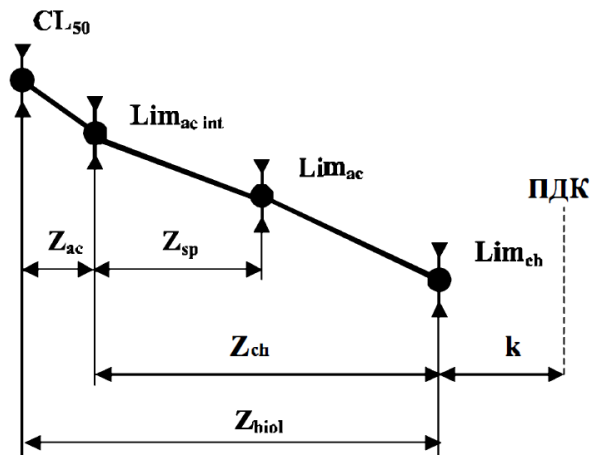


Рис. 3. Співвідношення між параметрами токсикометрії і рівнем біологічної дії токсиканта

### Завдання

- За наданими значеннями  $K_{20}^{\circ}$ ,  $CL_{50}$ ,  $Lim_{ac}$  та  $Lim_{ch}$  для умовної хімічної речовини обчислити:
  - зони гострої та хронічної токсичної дії;
  - коефіцієнт можливого інгаляційного отруєння  $K_{MIO}$ ;
  - коефіцієнт запасу  $K_3$ ;
  - величину  $ГДК$ .
- Оформити розрахунки в робочому зошиті.
- Захистити роботу і відповісти на контрольні питання.

### Контрольні питання

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



## Практична робота № 4

### Тема: ОЦІНКА ТОКСИКАНТІВ ЗА СТУПЕНЕМ НЕБЕЗПЕКИ

*Мета:* ознайомитись з нормативними показниками токсичності шкідливих речовин, навчитись оцінювати шкідливі речовини за ступенем небезпеки згідно визначених параметрів токсикометрії.

Параметри токсикометрії лежать в основі класифікації шкідливих речовин за ступенем небезпеки. Згідно ГОСТ 12.1.007-76 (1999) найбільш шкідливі речовини відносять до першого класу небезпеки, найменш шкідливі – до четвертого (табл. 3). Однак дана класифікація не поширюється на пестициди.

Таблиця 3

Норми і показники, що відповідають класам небезпеки шкідливих речовин

Найменування показника	Норма для класу небезпеки			
	1 клас надзвичайно небезпечні	2 клас високо небезпечні	3 клас помірно- небезпечні	4 клас мало небезпечні
ГДК шкідливих речовин в повітрі робочої зони, мг/м <sup>3</sup>	< 0,1	0,1 – 1,0	1,1 – 10,0	> 10,0
Середня смертельна доза ( $DL_{50}$ ) при введенні в шлунок, мг/кг маси тіла	< 15	15 – 150	151 – 5000	> 5000
Середня смертельна доза ( $DL_{50}$ ) при нанесенні на шкіру, мг/кг маси тіла	< 100	100 – 500	501 – 2500	> 2500
Середня смертельна ( $CL_{50}$ ) концентрація в повітрі, мг/м <sup>3</sup>	< 500	500 – 5000	5001 – 50000	> 50000
Коефіцієнт можливості інгаляційного отруєння ( $KMIO$ )	> 300	300 – 30	29 – 3	< 3
Зона гострої дії $Z_{ac}$	< 6,0	6,0 – 18,0	18,1 – 54,0	> 54,0
Зона хронічної дії $Z_{ch}$	> 10,0	10,0 – 5,0	4,9 - 2,5	< 2,5
Зона біологічної дії $Z_{biol}$	> 1000	101-1000	10-100,9	< 10
Порогова концентрація гострої дії $Lim_{ac}$ , мг/л	< 0,01	0,01 – 0,1	0,11 – 1,0	> 1,0
Порогова концентрація хронічної дії $Lim_{ch}$ , мг/л	> 10	10 – 5	4,9 – 2,5	< 2,5

*Примітка:* шкідливу речовину відносять до певного класу небезпеки за показником, значення якого відповідає найбільш високому класу небезпеки з визначених параметрів

Класифікація пестицидів за ступенем небезпеки запропонована Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) у 1979 році і заснована на принципі визначення  $DL_{50}$  для шурів при оральному та шкірно-резорбтивному впливі хімічних речовин у твердому і рідкому стані (табл. 4).

## Класифікація пестицидів за ступенем небезпеки (ВООЗ)

Клас небезпеки	DL <sub>50</sub> для щурів, мг/кг			
	При потраплянні через рот		При потраплянні через шкіру	
	тверді речовини	рідини	тверді речовини	рідини
Вкрай небезпечні	менше 5	менше 20	менше 10	менше 40
Дуже небезпечні	5-50	20 - 200	10-100	40 -400
Помірно небезпечні	50-500	200-2000	100-1000	400-4000
Мало небезпечні	більше 500	більше 2000	більше 1000	більше 4000

**Завдання**

1. За обчисленими в роботі № 3 значеннями зони гострої та хронічної токсичної дії, коефіцієнту можливого інгаляційного отруєння *КМІО* та величини *ГДК* визначити клас небезпеки токсиканта.
2. Порівняти запропоновані викладачем токсиканти за критерієм екологічної небезпеки згідно визначених параметрів токсикометрії.
3. Оформити розрахунки в робочому зошиті.
4. Захистити роботу і відповісти на контрольні питання.

**Контрольні питання**

1. Які параметри токсикометрії лежать в основі класифікації шкідливих речовин за ступенем небезпеки.
2. Назвіть особливості віднесення шкідливої речовини до певного класу небезпеки за наявності декількох показників токсичності.
3. Чим відрізняється класифікація пестицидів за ступенем небезпеки?

**Практична робота № 5****Тема: ОЦІНКА БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ТОКСИКАНТІВ**

*Мета:* вивчити особливості визначення середньої дози токсичного ефекту графічним та аналітичним способами, провести оцінку токсикологічної активності шкідливих речовин шляхом альтернативної форми обліку реакцій.

Робота розрахована на два заняття.

**Заняття 1. Визначення середньої дози токсичного ефекту за методом Беренса**

При випробуванні інсектицидів, лікарських, радіоактивних та інших біологічно активних речовин виявляється, що особини однорідної групи реагують на однакову дозу по-різному (тобто має місце індивідуальна мінливість), а різні дози можуть викликати однаковий ефект у цілої групи індивідів. Це означає, що про силу дії на організм біологічно активних речовин

можна судити лише по середньому результату.

Дози сильнодіючих речовин випробовують на однорідних групах (миші, щури та ін.) по 6-10 особин. На кожній групі вивчають одну дозу. Зазвичай застосовують 5-9 доз у зростаючому за силою дії порядку. Досвід проводять одночасно на всіх групах особин, при цьому враховують число особин, у яких виявився ефект від дії доз, і число тих, які видимим ефектом не характеризуються. За середнім результатом судять про виявлення ефекту дії доз у 50% піддослідних індивідів.

Визначити дозу, що викликала видимий ефект або летальний результат у 50% піддослідних індивідів, можна різними способами – графічно й аналітично.

Залежність між дозою та ефектом дії токсиканта графічно виражається у вигляді S-подібної кривої (кумуляти), де по осі абсцис відкладають дози речовини, а по осі ординат – ефект впливу цих доз на піддослідних тварин. Центральна точка кумуляти збігається з центром розподілу. Опускаючи з цієї точки перпендикуляри на осі координат, можна визначити середню дозу ефекту.

З метою вирівнювання експериментальної характеристичної кривої Беренс запропонував прийом так званого «накопичення частот»: до числа тварин, загиблих від кожної з випробуваних доз, додають кількість тварин, загиблих від усіх менших випробуваних доз; а до числа тварин, які вижили від кожної з випробуваних доз, додають кількість тварин, що вижили від усіх більш високих випробуваних доз.

На підставі обчислених «накопичених частот» підраховують смертність у відсотках від кожної з випробуваних доз і будують характеристичну криву шляхом відкладення по осі абсцис випробувані дози, а по осі ординат – відсотки смертельних результатів. Величина  $DL_{50}$  може бути знайдена безпосередньо з графіка: для цього з точки характеристичної кривої, яка відповідає 50% смертельних результатів, опускають перпендикуляр на вісь абсцис, точка перетину якого і буде відповідати величині  $DL_{50}$ .

Близьку за значенням величину  $DL_{50}$  можна отримати і без побудови графіка. Оскільки в середній частині характеристичної кривої невеликий її відрізок мало відрізняється від прямої лінії, то величину  $DL_{50}$  можна обчислити шляхом прямолінійної інтерполяції між найближчими до  $DL_{50}$  меншою і більшою дозами.

Якщо інтервал або різниця між дозами, що випробовуються, дорівнює  $d$ , а величина  $DL_{50}$  знаходиться між дозами  $A$  і  $B$ , з яких доза  $A$  викликала  $a\%$  смертельних результатів ( $a < 50$ ) і доза  $B$  викликала  $b\%$  смертельних результатів ( $b > 50$ ), то

$$DL_{50} = A + \frac{(50-a)d}{b-a} \quad (10)$$

Слід зазначити, що в процесі «накопичення частот» штучно перебільшується «вага» крайніх варіантів індивідуальної чутливості тварин до досліджуваної речовини, внаслідок чого відсоток смертельних результатів від малих його доз виявляється заниженим, а від високих доз – завищеним. Таким

чином, метод «накопичення частот» веде до спотворення форми характеристичної кривої. Очевидно, однак, що середня ділянка кривої при цьому не спотворюється і, отже, в значення  $DL_{50}$  не вноситься систематична помилка. Зрозуміло, що за цієї причини метод Беренса не придатний для знаходження доз, що викликають інші частоти смертельних результатів (наприклад,  $DL_{10}$  і  $DL_{90}$ ).

Наближене значення стандартної помилки  $DL_{50}$  можна розрахувати за емпіричною формулою, запропонованою Гедамом:

$$S_{DL50} = \frac{\sqrt{k \cdot e \cdot d}}{n} \quad (11)$$

де  $d$  – інтервал між дозами, що випробовуються;  $n$  – кількість тварин у кожній групі;  $k$  – постійний множник (при користуванні методом Беренса дорівнює 0,66, а при користуванні методом Кербера – 0,564);  $e$  – стандартне відхилення, що визначається з графіка характеристичної кривої як половина різниці між величинами  $DL_{84}$  і  $DL_{16}$ .

Середня величина ефекту вважається достовірною у випадку перевищення стандартної помилки більше, ніж у 3 рази.

*Приклад визначення середньої дози токсичного ефекту  
за методом Беренса*

Практичне використання методу Беренса можна ілюструвати на прикладі обробки експериментального матеріалу з вивчення токсичності тубазіда (табл. 5).

Таблиця 5

Експериментальні дані з вивчення токсичності тубазіда за методом Беренса

Дози токсиканта, мг/кг	Фактичний результат		«Накопичені частоти»		% загибелі тварин
	загиблі тварини	ті, що вижили	загиблі тварини	ті, що вижили	
150	0	8	0	22	0
160	1	7	1	14	6,7
170	4	4	5	7	41,7
180	6	2	11	3	78,6
190	7	1	18	1	94,7
200	8	0	26	0	100,0

«Накопичення частот» проводиться наступним чином.

Для дози 150 мг/кг, від якої фактично вижило 8 тварин, записуємо результат в стовпчик «накопичені частоти» в табл. 5 наступним чином: загинуло 0 тварин, вижило  $8 + 7 + 4 + 2 + 1 = 22$  тварини (тобто додаємо до числа тварин, які фактично вижили, число тварин, які вижили від більш високих доз).

Для дози 160 мг/кг, від якої 1 тварина загинула та 7 вижило, заносимо наступні дані: загинула 1 тварина, вижило  $7 + 4 + 2 + 1 = 14$  тварин.

Для дози 170 мг/кг, від якої загинуло в експерименті 4 тварини: загинуло  $4 + 1 = 5$  тварин (тобто додаємо одну тварину, загиблу від меншої дози), вижило  $4 + 2 + 1 = 7$  тварин і т.д.

Відсоток загибелі тварин розраховується шляхом використання даних стовпчика «накопичені частоти»: сума загиблих тварин та тих, що вижили, приймається за 100%, а число загиблих тварин – за  $x$ .

На підставі обчислених за «накопиченими частотами» відсотків смертельних результатів будуюмо характеристичну криву (рис. 4). З цієї кривої знаходимо, що величина  $DL_{50}$  дорівнює 172,3 мг/кг.

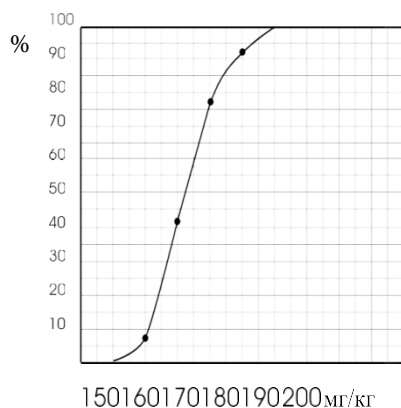


Рис. 4. Графік токсичності тубазіда, побудований за принципом «накопичених частот»

Як зазначалося вище, величину  $DL_{50}$  можна визначити без побудови графіка – безпосередньо за даними таблиці 5 і формулою 10.

В цьому випадку:

$d = 10$ ;  $A = 170$  мг/кг;  $B = 180$  мг/кг;  $a = 41,7\%$ ;  $b = 78,6\%$ , отже:

$$DL_{50} = 170 + \frac{(50 - 41,7) \cdot 10}{78,6 - 41,7} = 172,3 \text{ мг/кг}$$

З графіка знаходимо, що  $DL_{84} = 183$  мг/кг, а  $DL_{16} = 164$  мг/кг.

$$\text{Отже, } e = \frac{DL_{84} - DL_{16}}{2} = \frac{183 - 164}{2} = 9,5 \text{ мг/кг}$$

Інтервал між випробуваннями  $d$  в цьому прикладі дорівнює 10 мг/кг, а кількість тварин у групі  $n$  дорівнює 8.

Отже, стандартна помилка дорівнює:

$$S_{DL_{50}} = \frac{0,66 \cdot 9,5 \cdot 10}{8} = 2,8 \text{ мг/кг}$$

Таким чином, при визначенні  $DL_{50}$  для тубазіда за допомогою методу Беренса отримали:

$$DL_{50} = 172 \pm 2,8 \text{ мг/кг}$$

Середня величина визначеного ефекту вважається достовірною, оскільки перевищує помилку більше, ніж у 3 рази.

Відповідь: для тубазіда  $DL_{50} = 172 \pm 2,8$  мг/кг, тому його можна віднести до *помірно небезпечних* речовин за інтенсивністю виникаючих ефектів при введенні в організм через рот (табл. 3).

## Заняття 2. Визначення середньої дози токсичного ефекту за методом Кербера

Кербер розробив метод обчислення  $DL_{50}$ , що не вимагає графічного зображення характеристичної кривої, а використовуються тільки безпосередні результати експерименту.

У кожній групі, так само, як і при користуванні методом Беренса, має бути однакове число тварин. Кербер вважав достатнім, щоб кожна група складалася з 6 тварин, а інтервал між дозами, що випробовуються, не обов'язково повинен бути однаковим. Достатньо випробовувати 4–5 доз, включаючи, з одного боку, дозу, що не викликала ефекту ні в одній тварини в групі, а з іншого боку – дозу, що викликала ефект у всіх тварин групи.

Значення  $DL_{50}$  розраховують за формулою:

$$DL_{50} = DL_{100} - \frac{\sum(z \cdot d)}{n} \quad (12)$$

де  $DL_{100}$  – доза досліджуваної речовини, яка викликала ефект у всієї групи тварин;  $d$  – інтервал (різниця) між кожними двома суміжними дозами;  $z$  – середнє арифметичне з  $n$  числа тварин, у яких спостерігався врахований ефект під впливом кожних двох суміжних доз (суміжні дві цифри у графі «загиблі» складається і поділяється пополам),  $n$  – число тварин у кожній групі.

### *Приклад визначення середньої дози токсичного ефекту за методом Кербера*

Застосування методу Кербера може бути ілюстровано на прикладі експериментальних даних з визначення токсичності тубазіда, які наведені в табл. 5. Хід обробки показників представлений в табл. 6.

Таблиця 6

Хід визначення токсичності тубазіда за допомогою методу Кербера

Дози, мг/кг	150	160	170	180	190	200
Вижили, особин	8	7	4	2	1	0
Загиблі, особин	0	1	4	6	7	8
Загиблі, %	0	12,5	50	75	87,5	100
$z$	0	0,5	2,5	5	6,5	7,5
$d$	10	10	10	10	10	10
$z \cdot d$	0	5,0	25,0	50,0	65,0	75,0

$$n = 8; DL_{100} = 200 \text{ мг/кг}$$

$$\sum(z \cdot d) = 5,0 + 25,0 + 50,0 + 65,0 + 75,0 = 220$$

$$DL_{50} = 200 - \frac{220}{8} = 200 - 27,5 = 172,5 \text{ мг/кг}$$

При користуванні методом Кербера для визначення стандартної помилки  $DL_{50}$  величина стандартного відхилення повинна бути знайдена з графіка, побудованого на підставі частот, безпосередньо виявлених в експерименті.

Якщо побудувати графік залежності між дозами та відсотком загиблих тварин, то з нього видно, що  $DL_{16} = 158$  мг/кг і  $DL_{84} = 188$  мг/кг.

Таким чином,

$$e = \frac{DL_{84} - DL_{16}}{2} = \frac{188 - 158}{2} = 15 \text{ мг/кг}$$

Отже, за формулою 11 стандартна помилка складає:

$$S_{DL50} = \frac{0,564 \cdot 15 \cdot 10}{8} = 3,3 \text{ мг/кг}$$

Таким чином, при визначенні  $DL_{50}$  для тубазіда за допомогою методу Кербера маємо:

$$DL_{50} = 172,3 \pm 3,3 \text{ мг/кг}$$

Середня величина ефекту вважається достовірною, оскільки перевищує помилку більше, ніж у 3 рази.

Відповідь: для тубазіда  $DL_{50} = 172,3 \pm 3,3$  мг/кг, тому його можна віднести до *помірно небезпечних* речовин за інтенсивністю виникаючих ефектів при введенні в організм через рот (табл. 3).

### ***Завдання***

1. Вивчити приклади визначення середньої дози токсичного ефекту за методами Беренса та Кербера.
2. Визначити середню дозу токсичного ефекту для отруйної речовини, запропонованої викладачем, за допомогою методів Беренса та Кербера.
3. Встановити клас токсичності речовини за значенням  $DL_{50}$  (табл.3).
3. Оформити розрахунки в робочому зошиті.
4. Захистити роботу і відповісти на контрольні питання.

### ***Контрольні питання***

1. Розкрийте особливості визначення дози, що викликала видимий ефект або летальний результат у 50% піддослідних індивідів.
2. В чому полягає метод Беренса для кількісної оцінки токсикологічної активності шкідливих речовин?
3. Охарактеризуйте принципи методу Кербера для обчислення середньо-смертельної дози токсиканта.
4. Поясніть переваги способу Спірмена – Кербера при визначенні середньої дози ефекту для оцінки токсикологічної активності речовин.

## Практична робота № 6

### Тема: ВИЗНАЧЕННЯ НОРМАТИВНИХ ПОКАЗНИКІВ ЗАБРУДНЕНЬ ОБ'ЄКТІВ ДОВКІЛЛЯ

*Мета:* ознайомитися з основними принципами нормування забруднення довкілля, визначити тимчасово допустимі концентрації хімічних сполук в повітрі робочої зони (*ГДК<sub>р.з.</sub>*) на підставі значень біологічної активності хімічних зв'язків.

Головною метою токсикометричних досліджень є встановлення *ГДК* шкідливих речовин у різних середовищах, які становлять основу санітарного контролю.

**Гранично допустима концентрація (*ГДК*)** хімічної сполуки в зовнішньому середовищі – максимальна кількість шкідливої речовини в одиниці об'єму або маси, яка при щоденному впливі протягом необмеженого часу не викликає будь-яких змін в організмі людини і несприятливих спадкових змін у потомства, а також не призводить до порушення нормального відтворення основних ланок екологічної системи природного об'єкта.

*ГДК<sub>сд</sub>* – це гранично допустима середня добова концентрація хімічної речовини в атмосферному повітрі населених місць, яка при вдиханні протягом невизначено тривалого періоду (все життя) не викликає прямого або опосередкованого шкідливого впливу на організм людини, мг/м<sup>3</sup>.

*ГДК<sub>мр</sub>* – це гранично допустима максимальна разова концентрація хімічної речовини в атмосферному повітрі населених місць, яка при вдиханні протягом 30 хв. не викликає рефлекторних реакцій в організмі людини, мг/м<sup>3</sup>.

В промисловій токсикології найбільш вираженим нормативним показником є значення *ГДК<sub>р.з.</sub>*

*ГДК<sub>рз</sub>* – це гранично допустима концентрація хімічних речовин в повітрі робочої зони, яка за щоденного 8-годинного перебування на роботі (не більш як 41 година на тиждень) протягом усього робочого стажу не може спричинити захворювань чи відхилень у стані здоров'я людей для нинішнього та наступного поколінь, мг/м<sup>3</sup>. Робочою зоною називається простір заввишки до 2 м над рівнем підлоги або ділянки, на якій знаходиться місце постійного або тимчасового перебування працюючих

Підставою для встановлення *ГДК* є концепція пороговості шкідливої дії речовин. Саме це визначення, в більшості випадків, є базою для використовуваних в даний час визначень нормативів системи *ГДК*.

Найбільш коректним є регламентування забруднень на основі результатів експериментів з піддослідними тваринами і урахування коефіцієнтів запасу при перенесенні цих результатів на людину. Однак, зазначені експерименти, як правило, тривалі (від декількох місяців до декількох років) й економічно не виправдані.

У випадках, коли значення *ГДК* в літературі відсутні (не визначені і (або) не затверджені), в більшості практичних ситуацій допускається користування



значеннями **тимчасових допустимих концентрацій (ТДК)**, які визначені розрахунковим шляхом.

Безсумнівно, розрахункові методи не можуть повністю замінити експериментальні обґрунтування *ГДК*, які проводяться в лабораторних умовах. Особливо це відноситься до нормування речовин, що володіють вираженою специфічною дією. Однак для багатьох хімічних сполук розраховані за формулами орієнтовні значення *ГДК* дуже близькі до узаконених.

Найбільш перспективним є математичний метод, що дозволяє прогнозувати токсичну дію хімічних сполук за їх фізико-хімічними властивостями, за результатами найпростіших і короткочасних токсикологічних досліджень, а також за біологічною активністю хімічних зв'язків.

Для розрахунку тимчасово-допустимих значень промислових отрут, що знаходяться в одних і тих же гомологічних рядах з уже нормованими речовинами, запропоновано застосовувати математичну залежність, яка враховує гомологічний ряд сполуки, її молекулярну вагу і біологічну активність (*л/μМ*) хімічних зв'язків атомів в молекулі нормованої речовини:

$$ТДК_{р.з.} = \frac{M \cdot 1000}{\sum_{i=1}^n J_i} \quad (13)$$

де *M* – молярна маса хімічної сполуки, г/моль;  $\sum_{i=1}^n J_i$  – сума значень біологічної активності хімічних зв'язків атомів в молекулі нормованої речовини (кількість літрів повітря, в якому допустимо вміст одного μМ (мікромоля) речовини, *л/μМ*).

Значення біологічної активності хімічних зв'язків, обчислені як середні величини для нормованих сполук в гомологічному рядку, приведені в табл. 7.

Таблиця 7

Значення біологічної активності хімічних зв'язків нормованих з'єднань різних гомологічних рядів

Хімічні зв'язки	$J_i$ , л/μМ	Ряди з'єднань
$\begin{array}{c} \backslash \\ -C-H \\ / \end{array}$	0,8 21273,9	Насичені, ненасичені, циклічні, нециклічні вуглеводні Насичені альдегіди (у карбонільної групи)
$\begin{array}{c} \backslash \quad / \\ -C-C- \\ / \quad \backslash \end{array}$	51,4 173,7	Насичені нециклічні вуглеводні Насичені циклічні вуглеводні
$\begin{array}{c} \backslash \quad / \\ C=C \\ / \quad \backslash \\ \text{(сполучений зв'язок)} \end{array}$	242,4	Ненасичені нециклічні вуглеводні
$\begin{array}{c} \backslash \quad / \\ C=C \\ / \quad \backslash \\ \text{(простий зв'язок)} \end{array}$	451,8	Ненасичені нециклічні вуглеводні

Продовження табл. 7

$\text{— C} \equiv \text{C —}$	2097,1	Ненасичені нециклічні вуглеводні із потрійним зв'язком
$\begin{array}{c} \backslash \quad / \\ \text{C} = \text{C} \\ / \quad \backslash \end{array}$	1126,5 507,9 7057,9	Незаміщені ароматичні вуглеводні Заміщені ароматичні вуглеводні з одним і двома бічними ланцюгами Заміщені ароматичні вуглеводні з ненасиченим бічним ланцюгом
$\begin{array}{c} \parallel \\ \text{N — O —} \\ \parallel \end{array}$	2230,3	Оксиди азоту
$\begin{array}{c} \backslash \\ \text{— N} = \text{O} \\ / \end{array}$	4460,6	Оксиди азоту
$\begin{array}{c} \backslash \quad \parallel \\ \text{— C — N} \\ / \quad \parallel \end{array}$	6113,5 1565,7 3266,2 35914,6 97551,4 33302,0 16680,8 – 6242,7 154446,6  119027,8 27970,0 77851,5 66442,0 4817,6	Первинні аліфатичні аміни Вторинні аліфатичні аміни Третинні аліфатичні аміни Аліфатичні діаміни Циклічні аміни Ароматичні аміни Аміди Нітросполуки аліфатичного ряду Нітросполуки аліфатичного ряду (чотири зв'язки у вуглецю) з тетранітрометану Циклічні мононітросполуки Ароматичні мононітросполуки Ароматичні динітросполуки Ароматичні тринітросполуки Гетероциклічні сполуки
$\text{— C} \equiv \text{N}$	97856,8	Ціаніди
$\begin{array}{c} \backslash \quad / \\ \text{N — N} \\ / \quad \backslash \end{array}$	318864,8	Неорганічні аміни
$\begin{array}{c} \backslash \\ \text{C} = \text{N —} \\ / \end{array}$	9635,2	Гетероциклічні сполуки
$\begin{array}{c} \backslash \\ \text{C} = \text{O} \\ / \end{array}$	213,8 8753,8 – 12517,8	Насичені кетони Циклічні насичені кетони Насичені альдегіди (у карбонільної групи)
$\begin{array}{c} \backslash \\ \text{— C — O —} \\ / \end{array}$	21987,7 2465,7 68,1 6535,3 10306,9	Нециклічні окиси Гетероциклічні окиси Аліфатичні прості ефіри Складні ефіри насичених спиртів Складні ефіри ненасичених спиртів
$\text{— O — H}$	8507,9 – 21648,2 100223,6 – 5214,5	Органічні кислоти Одноатомні насичені спирти Ненасичені спирти Ароматичні спирти

Для визначення  $\sum_{i=1}^n Ji$  нормованого з'єднання необхідно наряду з використанням зв'язку конкретного гомологічного ряду включати і зв'язки, спільні для багатьох гомологічних рядів (наприклад,  $-C-H\dots$ ,  $-C-C\dots$  та ін.).

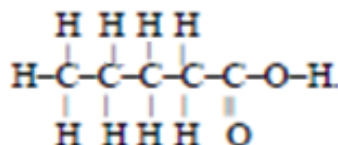
Наявність диференційованих величин  $Ji$  в різних рядах (навіть і для одних і тих же зв'язків) дозволяє враховувати специфіку дії речовин.

Розрахунок  $TDK_{p,3}$ , які спираються на значення біологічної активності хімічних зв'язків нормованих сполук, дають досить точні результати і для деяких сполук не поступаються за точністю розрахунків за даними токсикометрії.

*Приклад розрахунку  $TDK_{p,3}$  речовини за біологічною активністю хімічних зв'язків атомів в молекулі*

*Задача.* Розрахувати  $TDK_{p,3}$  для валеріанової кислоти на основі параметрів біологічної активності хімічних зв'язків та оцінити її реальну небезпеку.

а) Структурна формула:



б) Сума біологічних активностей хімічних зв'язків в молекулі:

$$\sum_{i=1}^n Ji = 9 \cdot J_{(-C-H)} + 4 \cdot J_{(-C-C-)} + 1 \cdot J_{(-C-O-)} + 1 \cdot J_{(-C=O)} + 1 \cdot J_{(-O-H)} = 9 \cdot 0,8 + 4 \cdot 51,4 + 1 \cdot 21987,7 + 1 \cdot (-12517,8) + 1 \cdot 8507,9 = 18190 \text{ л/}\mu\text{M}$$

в) Молярна маса валеріанової кислоти  $M = 102,0$  г/моль

г) Значення  $TDK_{p,3}$ :

$$TDK_{p,3} = \frac{102,0 \cdot 1000}{18190} = 5,61 \text{ г/л або мг/м}^3.$$

Відповідь:  $TDK_{p,3}$  валеріанової кислоти, визначена розрахунковим шляхом, дорівнює  $5,61 \text{ мг/м}^3$ , а експериментальне (затверджене) значення становить  $5 \text{ мг/м}^3$  – тобто відхилення мінімальне. Хімічна речовина відноситься до 3 класу небезпеки (табл. 3).

### Завдання

1. Розрахувати  $TDK_{p,3}$  хімічної речовини, запропонованої викладачем:
  - записати структурну формулу хімічної речовини;
  - визначити суму біологічних активностей хімічних зв'язків в молекулі речовини  $\sum_{i=1}^n Ji$  за даними про значення біологічної активності хімічних зв'язків нормованих з'єднань різних гомологічних рядів (табл. 7);
  - розрахувати  $TDK_{p,3}$  (форм. 13);
2. Визначити клас небезпеки речовини за значенням  $TDK_{p,3}$  (табл. 3).
3. Оформити розрахунки в робочому зошиті.
4. Захистити роботу і відповісти на контрольні питання.

## Контрольні питання

1. Дайте визначення поняттю «гранично допустима концентрація».
2. Як характеризується гранично допустима концентрація хімічних речовин в повітрі робочої зони?
3. В яких випадках використовується тимчасова допустима концентрація?
4. Яка математична залежність використовується для розрахунку орієнтовних значень  $ГДК_{рз}$  промислових отрут, що знаходяться в одних і тих же гомологічних рядах з уже нормованими речовинами?

## Практична робота № 7

### Тема: ВИЗНАЧЕННЯ КУМУЛЯТИВНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТОКСИЧНИХ РЕЧОВИН

**Мета:** вивчити сутність процесу кумуляції хімічних речовин, визначити кумулятивні властивості токсикантів за кількісними ознаками.

Одним з провідних факторів, що обумовлюють розвиток хронічного отруєння, є процес **кумуляції (накопичення, біоаккумуляції, депонування)** в організмі самої отрути або викликаних нею змін.

Кумуляція може мати місце при комплексоутворенні шкідливої речовини і міцному зв'язуванні її в певному місці організму. Так, наприклад, накопичення радіоактивного стронцію в кістках, йоду в щитовидній залозі, важких металів у нирках, накопичення деяких хлорорганічних інсектицидів в жировій тканині і т.п.

Вивчення кумулятивної дії перш за все необхідно при вирішенні завдань з охорони навколишнього середовища, оскільки часто виникають ситуації, коли надзвичайно незначні кількості речовин діють протягом тривалого часу (а іноді протягом життя одного або декількох поколінь) шляхом накопичення або концентрації в трофічних (харчових) ланцюгах.

Так при аналізі трагедії Мінамата, пов'язаної з масовим отруєнням ртуттю, було відмічено, що при переході між трофічними ланцюгами «вода – планктон – птах – людина» концентрація ртуті зростала в 105 разів, тобто в 10 разів на кожній ділянці ланцюга.

Особливо важливо питання оцінки кумулятивних властивостей для промислової токсикології, тому ступінь кумуляції враховується при переході від експериментальних даних, отриманих в «хронічному» досліді, до гранично допустимих концентрацій (чим вище кумулятивні властивості отрути, тим нижче гранично допустима концентрація, що попереджає хронічне отруєння).

Кількісна оцінка кумулятивних властивостей шкідливих речовин здійснюється за величиною коефіцієнта кумуляції та індексу кумуляції.

**Коефіцієнт кумуляції ( $K_k$ )** – відношення сумарної дози отрути, що викликає певний ефект (частіше смертельний) у 50% піддослідних тварин при багаторазовому добовому введенні, до величини дози, що викликає той же ефект при одноразовому впливі:

$$K_k = \frac{\sum DL_{50}}{DL_{50}} \quad (14)$$

Залежно від частоти повторних дослідів і величини повторної дози ефект, зазвичай, може бути різним.

**Ступінь кумуляції ( $C_k$ )** – величина, зворотна інтенсивності кумуляції: чим вона менше, тим кумуляція більше (форм. 17).

$$C_k = \frac{1}{K_k} \cdot 100\% \quad (15)$$

Ступінь кумулятивних властивостей шкідливої речовини характеризує реальну небезпеку хронічної інтоксикації, тому коефіцієнт кумуляції повинен враховуватися при гігієнічній регламентації шкідливих речовин в повітрі робочої зони.

Для порівняльної оцінки здатності отрут до кумуляції за величиною  $K_k$  та  $C_k$  запропонована відповідна класифікація (табл. 8).

Таблиця 8

Класифікація токсикантів за здатністю до кумуляції

Класифікація кумулятивної дії	Границі $K_k$	Границі $C_k, \%$
Зверхкумуляція	<1	>100
Виражена кумуляція	від 1 – до 3	100 – 46
Середня кумуляція	від 3 – до 5	45 – 20
Слабка кумуляція	>5	<20

Таким чином, чим більше  $K_k$  наближається до одиниці, тим більш вираженою є кумулятивна дія речовини. При  $K_k > 5$  кумуляція практично не проявляється.

Про кумулятивні властивості можна також судити лише за результатами гострого дослідів, використовуючи індекс кумуляції  $I_k$ :

$$I_k = 1 - \frac{DL_{50(1)}}{DL_{50(14)}} \quad (16)$$

де  $DL_{50(1)}$  – доза, розрахована за результатами загибелі тварин в перший день дослідів;  $DL_{50(14)}$  – те ж протягом 14 днів

Якщо величини  $DL_{50(1)}$  і  $DL_{50(14)}$  збігаються, тобто всі піддослідні тварини гинуть в перший же день, то індекс кумуляції дорівнює нулю і речовина не кумулюється в організмі. При пізній загибелі тварин він наближається до одиниці, що свідчить про прояв кумулятивних властивостей шкідливої речовини. Наприклад, фосфорорганічні пестициди викликають загибель тварин протягом першої години, тому вони мало кумулятивні, а хлорорганічні пестициди викликають загибель протягом двох-трьох діб і пізніше – такі препарати володіють досить високими кумулятивними властивостями.

### *Приклад визначення кумулятивних властивостей хімічних речовин*

Визначте кумулятивні властивості промислової отрути, якщо загибель 50% тварин спостерігалася при наступних умовах: протягом першої доби при введенні одноразово 48 мг/кг та при 3-х кратному введенні 1/10  $DL_{50}$ ; а також при надходженні отрути протягом 12 днів у кількості 17 мг/кг.

*Розв'язання.*

1. Розраховуємо сумарну дозу при повторних введеннях хімічної речовини:

$$\sum DL_{50} = 3 \cdot \frac{1}{10} DL_{50} = 3 \cdot \frac{48}{10} = 14,4 \text{ мг/кг}$$

2. Знаходимо коефіцієнт кумуляції  $K_k$  та ступінь кумуляції  $C_k$ :

$$K_k = \frac{\sum DL_{50}}{DL_{50}} = \frac{14,4}{48} = 0,3$$

$$C_k = \frac{1}{0,3} \cdot 100\% = 3,3 \cdot 100\% = 333\%$$

3. Знаходимо індекс кумуляції  $I_k$ :

$$I_k = 1 - (17/48) = 0,65$$

Відповідь: дана промислова отрута відноситься до зверхкумулятивних речовин (табл. 8), від яких загибель тварин розтягнута в часі.

### ***Завдання***

1. Вивчити особливості розвитку хронічного отруєння.
2. Розрахувати коефіцієнт, ступінь та індекс кумуляції для хімічної речовини, запропонованої викладачем.
3. Оцінити кумулятивні властивості хімічної речовини за величиною коефіцієнта кумуляції (табл. 8).
4. Охарактеризувати отруйні властивості хімічної речовини за величиною індексу кумуляції.
5. Оформити розрахунки в робочому зошиті.
6. Захистити роботу і відповісти на контрольні питання.

### ***Контрольні питання***

1. Охарактеризуйте поняття кумуляції хімічних речовин.
2. Що представляє собою матеріальна кумуляція?
3. В чому полягають особливості функціональної кумуляції?
4. Опишіть закономірності концентрування токсикантів у трофічних ланцюгах.
5. Які показники використовують для кількісної оцінки кумулятивних властивостей шкідливих речовин?
6. Як характеризуються токсиканти за здатністю до кумуляції?

## Практична робота № 8

### Тема: ВИЗНАЧЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ КОМБІНОВАНОЇ ДІЇ ТОКСИКАНТІВ

*Мета:* вивчити особливості нормування при комбінованому впливі токсикантів, оцінити можливу шкідливу дію хімічних речовин на організм, які володіють ефектом сумачії.

В реальних умовах у навколишньому середовищі на біологічний об'єкт діють, зазвичай, декілька речовин або інших несприятливих факторів (шуми, вібрації, випромінювання, висока і низька температури тощо), що ускладнює загальні наслідки впливу. При цьому може реалізуватися декілька ситуацій.

**Комбінована** дія – одночасна або послідовна дія на організм декількох токсичних речовин при одному і тому ж шляху надходження.

**Комплексною** називають дію одного або декількох токсичних речовин, які одночасно надходять в організм різними шляхами: через дихальні шляхи з повітрям; через шлунок з їжею і водою; через шкірні покриви.

Одночасну або послідовну дію на організм факторів різної природи (хімічних, біологічних, фізичних) називають **поєднаною (сукупною) дією**.

Комбінована дія речовин може призводити до декількох випадків:

- *сумачія (адитивність, однорідна дія)* – коли компоненти діють на одну і ту ж систему рецепторів таким чином, що один компонент може бути замінений іншим без зміни виду токсичної дії, а загальний ефект є простою сумою окремих впливів (суміш вуглеводнів);

- *незалежна дія* – коли результат впливу кожного фактору (речовини) не залежить від дії будь-якого іншого фактору (речовини), тобто компоненти діють на різні ланки в механізмі взаємодії отрути і організму таким чином, що провокують ефекти, не пов'язані один з одним (характерна для речовин різнонаправленої дії, таких як бензол та дратівливі гази);

- *потенціювання (синергізм)* – посилення ефекту спільного впливу; ефект більше, ніж сумачія (алкоголь значно підвищує небезпеку отруєння аніліном);

- *антагонізм* – ослаблення ефекту спільного впливу; ефект менше адитивного (езерин значно знижує дію атропіну, тобто є його протитотутою).

Нормування шкідливих речовин при комбінованій дії здійснюється з урахуванням різновидів впливу:

а) *Адитивність*. Якщо при комбінованій дії токсичних речовин спостерігається ефект адитивності (сумачії), їх зміст регламентується формулою Авер'янова:

$$\sum_{i=1}^n \frac{C_i}{ГДК_i} \leq 1 \quad (17)$$

де  $C_i$  – фактична (вимірювана) концентрація  $i$ -тої речовини;  $ГДК_i$  – гранично допустима концентрація речовини;  $n$  – кількість речовин, що роблять токсичний вплив.

Перелік речовин, що виявляють ефект сумачії при комбінованій дії, представлений в табл. 9.

Таблиця 9

Перелік речовин, які володіють ефектом сумачії

Ацетон, акролеїн, фталевий ангідрид	Оксид вуглецю, двоокис азоту, формальдегід, гексан	Ізопропілбензол, гідроперекис изопропилбензолу
Фурфурол, метиловий і етиловий спирти	Етилен, пропілен, бутилен і амілен	Ізобутенілкарбінол і диметилвінілкарбоніл
Ацетон, фурфурол, формальдегід, фенол	Сірчистий ангідрид і аерозоль сірчаної кислоти	Метилдігідропіран і метілететрагідропіран
Вольфрамівий і сірчистий ангідриди	Сірчистий ангідрид і нікель металевий	Миш'яковистий ангідрид і свинцю ацетат
Валеріанова, капронова і масляна кислоти	Сірчистий ангідрид і сірководень	Миш'яковистий ангідрид і германій
Аерозолі п'ятиокису ванадію і оксиди марганцю	Сірчистий ангідрид і двоокис азоту	Озон, двоокис азоту і формальдегід
Аерозолі п'ятиокису ванадію, сірчистий ангідрид	Сірчистий ангідрид, оксид вуглецю, фенол, пил конвенторного виробництва	Сильні мінеральні кислоти (сірчана, хлористоводнева, азотна, соляна)
Сірчаний і сірчистий ангідриди, аміак та азоту оксиди	Сірчистий ангідрид, оксид вуглецю, двоокис азоту, фенол	Оксид вуглецю і пил цементного виробництва
Сірчистий ангідрид і фтористий водень	Аерозолі п'ятиокису ванадію і оксид хрому	Оцтова кислота і оцтовий ангідрид
Ацетон и ацетофенол	Сірчистий ангідрид і фенол	Фенол і ацетофенол
Гексахлоран і фазолон	Сірководень і диніл	Циклогексан і бензол
Ацетон, фенол	Ацетоальдегід і вінілацетат	Бензол і ацетофенол

б) *Синергізм*. Санітарно-гігієнічна регламентація в цьому випадку на сьогодні не має затвердженого нормативного статусу і носить дискусійний характер.

Найбільш обґрунтованим є наступний спосіб обліку даного ефекту:

$$\sum_{i=1}^n \frac{C_i \cdot K_i}{ГДК_i} \leq 1 \quad (18)$$

де  $k_i$  – коефіцієнт посилення при спільному впливі, який визначається експериментально для кожної пари (або іншої кількості в групі) речовин. Так, наприклад, для пари  $NO_x + CO$  чисельні значення відповідних коефіцієнтів складають:  $k(NO_2) = 3$  і  $k(CO) = 1,5$ .

в) *Антагонізм*. Нормування при антагонізмі токсичних речовин можливо здійснювати за прикладом синергізму, тільки відповідні коефіцієнти будуть мати значення менше одиниці і називатися коефіцієнтами послаблення. Наприклад, для пари  $CO$  і  $CO_2$  вони складають  $k(CO) = 0,8$  і  $k(CO_2) = 0,5$ .



*Приклади розрахунків комбінованої дії хімічних речовин,  
які володіють ефектом сумації*

*Задача 1.* Визначити допустиму концентрацію оксиду вуглецю в повітрі житлової зони за умов його сумарної дії з оксидом сірки та сірководнем. Концентрація оксиду сірки в повітрі житлової зони становить  $0,015 \text{ мг/м}^3$ , концентрація сірководню –  $0,002 \text{ мг/м}^3$ .  $ГДК_{сд}$  для  $\text{SO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{S}$  та  $\text{CO}$  становлять  $0,05$ ,  $0,008$  та  $3,0$  відповідно. Зробити висновки.

*Розв'язання:* На підставі формули 17 допустима концентрація оксиду вуглецю в атмосферному повітрі набуде такого вигляду:

$$C_{CO} = \left[ 1 - \left( \frac{C_{SO_2}}{ГДК_{сдSO_2}} + \frac{C_{H_2S}}{ГДК_{сдH_2S}} \right) \right] \cdot ГДК_{сдCO}$$

Визначаємо допустиму концентрацію оксиду вуглецю в повітрі житлової зони:

$$C_{CO} = \left[ 1 - \left( \frac{0,015}{0,05} + \frac{0,002}{0,008} \right) \right] \cdot 3 = 1,35 \text{ мг/м}^3$$

*Відповідь:* з урахуванням сумарної дії декількох шкідливих компонентів повітря концентрація оксиду вуглецю не повинна перевищувати  $1,35 \text{ мг/м}^3$ , що значно нижче за його  $ГДК_{сд}$ .

*Задача 2.* Концентрації і  $ГДК$  двох забруднюючих речовин у водному середовищі, які володіють ефектом сумації, складають:  $C_1 = 150 \text{ мг/дм}^3$ ,  $C_2 = 60 \text{ мг/дм}^3$ ,  $ГДК_1 = 300 \text{ мг/дм}^3$ ,  $ГДК_2 = 100 \text{ мг/дм}^3$ . Визначити ступінь забруднення цими компонентами водного середовища і зробити висновок про відповідність забруднення нормативним вимогам.

*Розв'язання:* згідно формули 17 сума відносних концентрацій буде дорівнювати:  $150/300 + 60/100 = 1,1$ , тобто більше 1.

*Відповідь:* ступінь забруднення водного середовища не відповідає вимогам.

### **Завдання**

1. Вивчити особливості комбінованої дії хімічних речовин.
2. Визначити ефект сумації для хімічних речовин за індивідуальним завданням.
3. Охарактеризувати отруйну дію хімічних речовин при комбінованому впливі.
3. Оформити розрахунки в робочому зошиті.
4. Захистити роботу і відповісти на контрольні питання.

### **Контрольні питання**

1. Як характеризується взаємний вплив токсикантів?
2. Охарактеризуйте адитивну дію токсикантів при комбінованому впливі.
3. Проаналізуйте дію синергізму при комбінованому впливі.
4. В яких випадках виникає явище антагонізму?
5. Коли комбінований вплив токсикантів виражається незалежною дією?
6. Особливості нормування при комбінованій дії токсикантів.

## ПРАКТИЧНА РОБОТА № 9

### Тема: ОЦІНКА РИЗИКУ ЗАГРОЗИ ЗДОРОВ'Ю ВНАСЛІДОК ВПЛИВУ ПОРОГОВИХ ТА БЕЗПОРОГОВИХ ДОЗ ТОКСИКАНТІВ.

*Мета:* опанувати методику розрахунку індивідуального і колективного (популяційного) ризику загрози здоров'ю внаслідок впливу порогових доз токсикантів неканцерогенного характеру та безпорогових доз токсикантів-канцерогенів.

Робота розрахована на два заняття.

#### Заняття 1. Визначення індивідуального та колективного (популяційного) ризику загрози здоров'ю внаслідок впливу порогових доз токсикантів неканцерогенного характеру

Обмеження традиційних підходів до оцінки небезпеки з боку навколишнього середовища для здоров'я людини і неможливість встановлення прямих причинно-наслідкових зв'язків призвели до необхідності розвитку імовірних методів оцінки шкоди, що наноситься здоров'ю, які отримали узагальнюючу назву – методи аналізу ризику.

*Індивідуальний ризик* визначається ймовірністю екстремальної шкоди – смерті індивідуума від деякої причини, що розраховується для всієї тривалості його життя або для одного року. *Колективний ризик* найчастіше визначають за кількістю смертей від деякої причини, що діє протягом певного інтервалу часу на певну кількість людей.

Кожна шкідлива речовина, що потрапила в навколишнє середовище, створює ризик загрози здоров'ю. Цей ризик залежить від дози речовини, що надійшла в організм людини. Види залежності ризику від дози забруднювача представлені на рис. 5.

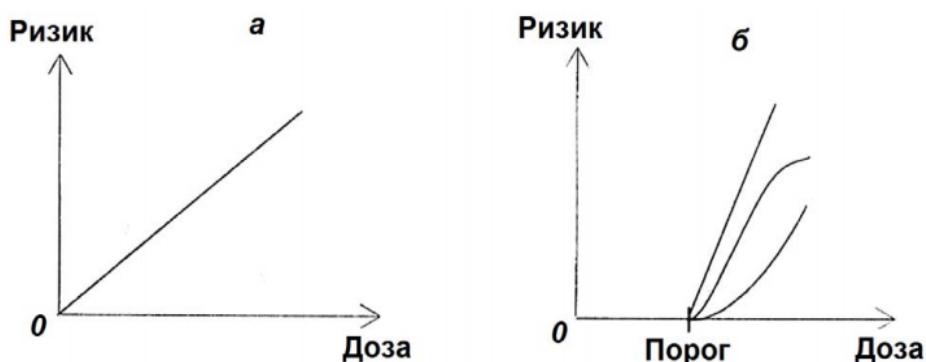


Рис. 5. Залежність ризику загрози здоров'ю від дози забруднювача:

а – лінійний зв'язок (безпороговий забруднювач);

б – складний зв'язок (пороговий забруднювач).

Першим видом залежності характеризують забруднювачі, негативна дія яких починається вже при дуже малих дозах. Такі речовини називаються *безпорогові*. Негативні ефекти, зумовлені впливом багатьох безпорогових забруднювачів, ростуть прямо пропорційно їх дозі, яка, в свою чергу, прямо пропорційна концентрації забруднювача в повітрі, воді та продуктах харчування (рис. 5а). Лінійною залежністю ризику від дози характеризуються канцерогени – як нерадіоактивні, так і радіонукліди, дія яких призводить до внутрішнього або зовнішнього опромінення людини.

Залежність другого виду мають *порогові* забруднювачі, дія яких викликає негативні наслідки, тільки коли величина дози перевершує деяке порогове значення. Один з варіантів такої залежності ризику від дози представлений на рис. 5б.

Вважається, що *пороговими* забруднювачами є *токсичні*, але *неканцерогенні* речовини. Доза забруднювача  $D$  в таких випадках визначається за формулою:

$$D = C \cdot V \cdot t \quad (19)$$

де  $C$  – концентрації забруднювача в повітрі, питній воді або харчових продуктах, мг/м<sup>3</sup>, в мг/л або в г/кг відповідно;  $V$  – інтенсивність надходження забруднювача в організм, л/хв або м<sup>3</sup>/добу (повітря), л/добу (вода), кг/день або кг/рік (для повітря, питної води та продуктів харчування відповідно);  $t$  – час надходження в організм.

Для розрахунку ризиків, обумовлених присутністю шкідливих речовин в компонентах довкілля, необхідно знати середні кількості повітря, води та продуктів харчування, що надходять в організм людини. В табл. 10 наведено стандарти об'єму повітря і маси води, що надходять в організм дорослої людини, прийняті в Україні.

Таблиця 10

Стандарти об'єму повітря і маси води, що надходять в організм дорослої людини

Контингент	Повітря	Вода
Населення	$7,3 \cdot 10^{-6}$ л/рік = 20 м <sup>3</sup> /добу	730 л/рік = 2 л/добу
Персонал	$2,5 \cdot 10^{-6}$ л/рік = 10 м <sup>3</sup> /добу (якщо в році 250 робочих днів)	0

Щоб судити про те, в якій кількості забруднювачі потрапляють в організм людини з їжею, треба знати, скільки того чи іншого продукту надходить за певний період часу (за рік).

В процесі порівняльного аналізу соціального стану населення України були визначені продуктові набори (річні раціони – кг/рік) в середньому на душу населення України (табл. 11).

Таблиця 11

Річні раціони продуктів споживання на душу населення України  
(за УкрНДІ харчування, кг/рік)

Види продуктів	Норма споживання	Види продуктів	Норма споживання
Хліб житньо-пшеничний	92	Молоко та молокопродукти	390
Хліб пшеничний	86,7	Ковбаса напівкопчена	1,1
Пшоно	18,1	Сметана	4,2
Вермішель	7,3	Сир твердий	2
Цукор	24,8	Яйця	290 шт.
Масло рослинне	13	Картопля	146
Масло тваринне	3,6	Капуста свіжа	29,8
Яловичина	42	Лук ріпчастий	10,2
Ковбаса варена	2,2	Яблука	11
Плоди та ягоди	90	Риба та рибопродукти	20
Овочі, бахчеві	161		

Негативний вплив порогових доз токсиканту має характеризуватися значенням тієї порогової дози (або потужності дози), починаючи з якої з'являються несприятливі наслідки. Значення порогової потужності дози  $H_D$  при надходженні деяких токсикантів-неканцерогенів з повітрям, водою й харчами приведені в табл. 12-14.

Таблиця 12

Значення порогової потужності дози  $H_D$  при надходженні деяких токсикантів-неканцерогенів з повітрям

Токсиканти, що надходять з повітрям	$H_D$ , мг/кг·добу	Токсиканти, що надходять з повітрям	$H_D$ , мг/кг·добу
Ацетон	0,9	Марганець	$1,4 \cdot 10^{-3}$
Фенол	0,6	Ртуть (метал)	$8,6 \cdot 10^{-5}$
Формальдегід	0,2	Берилій	$5,8 \cdot 10^{-6}$
Бензол	$9 \cdot 10^{-3}$	Тетраетилсвинець	$5,7 \cdot 10^{-6}$

Таблиця 13

Значення порогової потужності дози  $H_D$  при надходженні деяких токсикантів-неканцерогенів з водою і харчами

Токсиканти, що надходять з водою і харчами	$H_D$ , мг/кг·добу	Токсиканти, що надходять з водою і харчами	$H_D$ , мг/кг·добу
Нітрати	1,6	Селен	$5 \cdot 10^{-3}$
Хром (III)	1,0	Молибден	$5 \cdot 10^{-3}$
Цинк	0,3	Срібло	$5 \cdot 10^{-3}$
Барій	0,2	Хром (VI)	$5 \cdot 10^{-3}$
Бор	0,2	Кадмій	$5 \cdot 10^{-4}$
Марганець	0,14	Сурма	$4 \cdot 10^{-4}$
Хлор	0,1	Миш'як	$3 \cdot 10^{-4}$
Мідь	0,04	Ртуть (хлорид)	$3 \cdot 10^{-4}$
Нікель	0,02	Талій (хлорид, карбонат)	$8 \cdot 10^{-5}$

Значення порогової потужності дози  $H_D$  при надходженні деяких токсикантів-неканцерогенів з водою

Токсиканти, що надходять з водою	$H_D$ , мг/кг·добу	Токсиканти, що надходять з водою	$H_D$ , мг/кг·добу
Етиленгліколь	2	Пентахлорфенол $C_6Cl_5OH$	$3 \cdot 10^{-2}$
Ацетон	0,9	Бензол	$4 \cdot 10^{-3}$
Нафтопродукти	0,6	Вінілхлорид	$3 \cdot 10^{-3}$
Фенол	0,6	Нітробензол $C_6H_5NO_2$	$5 \cdot 10^{-4}$
Метанол	0,5	ДДТ	$5 \cdot 10^{-4}$
Формальдегід	0,2	Метилртуть $Hg(CH_3)_2$	$5 \cdot 10^{-4}$
Тетраетилсвинець	$1,2 \cdot 10^{-7}$		

Як показують дані табл. 12-14, за значенням порогової потужності дози токсичні речовини можуть відрізнятися в мільйони разів.

Нижче розглядається методика розв'язання задач, рекомендована Агентством із захисту навколишнього середовища США (Kammen *et al.*, 1999).

Спочатку розраховують середньодобове надходження токсиканту з повітрям, питною водою або харчами  $m$  (в мг/м<sup>3</sup>, мг/л або в г/кг відповідно), віднесене до 1 кг маси тіла людини:

$$m = C \cdot V \cdot f \cdot T_p / P \cdot T, \quad (20)$$

де  $C$  і  $V$  – те ж, що і в формулі 19. При цьому, вважається, що доросла людина вдихає 20 м<sup>3</sup> повітря щодобово, випиває щодоби 2 літри води і споживає певну кількість продуктів харчування (табл. 12);  $f$  – кількість днів у році, протягом яких відбувається вплив токсиканту;  $T_p$  – кількість років, протягом яких відбувається вплив токсиканту;  $P$  – середня маса тіла дорослої людини, що приймається рівною 70 кг;  $T$  – усереднений час впливу токсиканту (або середня тривалість його можливого впливу за час життя людини), що приймається рівним 30 рокам (10950 діб).

Після того, як обчислено середньодобове надходження токсиканту, віднесене до 1 кг маси тіла, розраховується величина, яка називається **індексом небезпеки**. Її позначають через  $HQ$  (від слів Hazard Quotient) і визначають за виразом:

$$HQ = m / H_D \quad (21)$$

де  $H_D$  – порогова потужність дози, значення якої наведені в табл. 13-15.

Оцінку ризику загрози здоров'ю за розрахованим показником  $HQ$  здійснюють згідно з критеріями, приведеними в табл. 15.

## Характеристика ризику за показником індексу небезпеки

Значення $HQ$	Характеристика ризику
<1	Ризик виникнення шкідливих ефектів розглядають як відсутній або зневажливо малий
1	Гранична величина, яка не потребує термінових заходів, проте не може розглядатися як досить прийнятна
> 1	Вірогідність розвитку шкідливих ефектів зростає пропорційно збільшенню $HQ$

Якщо в повітрі, питній воді або в їжі містяться кілька токсикантів, то повний індекс небезпеки  $HQt$  дорівнює сумі індексів небезпеки окремих токсикантів:

$$HQt = HQ_1 + HQ_2 + HQ_3 + \dots + HQ_n. \quad (22)$$

Якщо  $HQt < 1$ , то небезпеки немає – ризик загрози здоров'ю відсутній.

*Приклад розрахунку ризику загрози здоров'ю внаслідок впливу порогових доз токсикантів неканцерогенного характеру*

*Задача.* Припустимо, що у воді знаходяться токсичні важкі метали – кадмій і ртуть, вміст яких дорівнює значенням  $ГДК$  в питній воді 0,001 мг/л та 0,0005 мг/л відповідно. Порогова потужність дози складає  $5 \cdot 10^{-4}$  мг/кг·добу для кадмію і  $3 \cdot 10^{-4}$  мг/кг·добу для ртуті. Який індивідуальний ризик загрози здоров'ю, якщо людина буде пити таку воду протягом 10 років? Протягом кожного року вплив токсиканту триває в середньому 300 днів.

*Розв'язання:* Середньодобове надходження кадмію з водою на 1 кг маси тіла людини:

$$m_{Cd} = \frac{C_{Cd} \cdot V \cdot f \cdot T_p}{P \cdot T} = \frac{0,001 \left(\frac{мг}{л}\right) \cdot 2 \left(\frac{л}{добу}\right) \cdot 300 \left(\frac{дiб}{рiк}\right) \cdot 10 \text{ (роки)}}{70 \text{ (кг)} \cdot 10950 \text{ (дiб)}} = \frac{6 \text{ (мг)}}{766500 \left(\frac{кг}{добу}\right)} =$$

$$= 7,8 \cdot 10^{-6} \text{ мг/(кг} \cdot \text{добу)}$$

Індекс небезпеки для кадмію:

$$HQ_{Cd} = \frac{m_{Cd}}{HD_{Cd}} = \frac{7,8 \cdot 10^{-6} \text{ (мг/(кг} \cdot \text{добу))}}{5 \cdot 10^{-4} \text{ (мг/(кг} \cdot \text{добу))}} = 0,16$$

Середньодобове надходження ртуті з водою на 1 кг маси тіла людини:

$$m_{Hg} = \frac{C_{Hg} \cdot V \cdot f \cdot T_p}{P \cdot T} = \frac{0,0005 \left(\frac{мг}{л}\right) \cdot 2 \left(\frac{л}{добу}\right) \cdot 300 \left(\frac{дiб}{рiк}\right) \cdot 10 \text{ (роки)}}{70 \text{ (кг)} \cdot 10950 \text{ (дiб)}} = \frac{3 \text{ (мг)}}{766500 \left(\frac{кг}{добу}\right)} =$$

$$= 3,9 \cdot 10^{-6} \text{ мг/(кг} \cdot \text{добу)}$$

Індекс небезпеки для ртуті:

$$HQ_{Hg} = \frac{m_{Hg}}{HD_{Hg}} = \frac{3,9 \cdot 10^{-6} \text{ (мг/(кг} \cdot \text{добу))}}{3 \cdot 10^{-4} \text{ (мг/(кг} \cdot \text{добу))}} = 0,16$$

Сумарний індекс небезпеки:

$$HQt = HQ_{Cd} + HQ_{Hg} = 0,016 + 0,013 = 0,029 \ll 1$$

Відповідь: ризик загрози здоров'ю відсутній (табл. 15).

## **Заняття 2. Визначення індивідуального та колективного (популяційного) ризику загрози здоров'ю внаслідок впливу безпорогових доз токсикантів-канцерогенів.**

До канцерогенів відносять речовини, вплив яких достовірно збільшує частоту виникнення пухлин (доброякісних та/або злоякісних) в популяціях людини та/або тварин та/або скорочує час їх розвитку.

При оцінці ризику загрози здоров'ю, зумовленого впливом канцерогенних речовин, використовують два важливих положення. По-перше, прийнято вважати, що у канцерогенів немає порогової дози, їх дія починається вже при самих малих кількостях, що потрапили в організм людини. По-друге, вважається, що ймовірність розвитку онкозахворювання (тобто канцерогенний ризик) прямо пропорційна кількості (дозі) канцерогену, введеного в організм.

Сукупність цих двох положень називають безпороговою лінійною моделлю.

Лінійний характер залежності між канцерогенним ризиком і дозою канцерогенної речовини виражається простою формулою:

$$r = Fr \cdot D, \quad (23)$$

де  $r$  – індивідуальний канцерогенний ризик; під ним слід розуміти додатковий ризик (до вже існуючої ймовірності захворіти раком) онкологічного захворювання, що може бути викликаний надходженням даного канцерогену;  $D$  – доза канцерогену, що потрапив в організм людини;  $Fr$  – коефіцієнт пропорційності між ризиком і дозою, так званий фактор ризику.

Фактор ризику  $Fr$  показує, наскільки швидко зростає ймовірність онкозахворювання при збільшенні дози канцерогену, що надійшов в організм людини з повітрям, водою або їжею. Фактор ризику ще називають коефіцієнтом нахилу (*Slope Factor*), тому що він характеризує кут нахилу прямої залежності «ризик – доза». Очевидно, що чим більше кут нахилу, тим більше загроза здоров'ю.

Одиниця фактору ризику  $Fr$  [мг/кг·добу]<sup>-1</sup> зворотна одиниці середньодобового надходження канцерогену.

Значення факторів ризику визначаються, як правило, в результаті дослідів на тваринах. Агентство з захисту навколишнього середовища США сформувало в мережі Інтернет базу даних за факторами ризику різних канцерогенів, яка постійно поповнюється, а значення цих факторів уточнюються в міру одержання нових наукових даних.

В таблицях 16 та 17 приведені значення факторів ризику при надходженні в організм людини ряду канцерогенів з повітрям, водою та їжею. З даних таблиць видно, що величина фактору ризику варіює в дуже широких межах.

Таблиця 16

Значення факторів ризику при надходженні в організм людини ряду канцерогенів з повітрям

Канцерогени	$F_r$ , (мг/кг·добу) <sup>-1</sup>	Канцерогени	$F_r$ , (мг/кг·добу) <sup>-1</sup>
Дихлорметан	$1,6 \cdot 10^{-3}$	Нікель (пил у повітрі)	0,91
Трихлоретилен	$7 \cdot 10^{-3}$	Поліхлоровані біфеніли	2,0
Формальдегід	$2,1 \cdot 10^{-2}$	Вихлопні гази диз. двигунів	2,1
Свинець та його сполуки	$4,2 \cdot 10^{-2}$	Кадмій та його сполуки	6,3
Бензол	$5,5 \cdot 10^{-2}$	Бензо(а)пірен	7,3
Вінілхлорид	$7,2 \cdot 10^{-2}$	Берилій, метал оксид	8,4
Тетрахлоретилен	0,15	Миш'як	12
Діхлоретан	0,27	Хром (VI)	42
Хлорбензол	0,27	Берилій, сульфат	$3 \cdot 10^3$
ДДТ	0,34	Діоксини (суміш)	$4,6 \cdot 10^3$

Таблиця 17

Значення факторів ризику при надходженні в організм людини ряду канцерогенів з водою і їжею

Канцерогени	$F_r$ , (мг/кг·добу) <sup>-1</sup>	Канцерогени	$F_r$ , (мг/кг·добу) <sup>-1</sup>
Свинець та його сполуки	$8,5 \cdot 10^{-3}$	Тетрахлоретилен	0,54
Хлороформ	$3,1 \cdot 10^{-2}$	Миш'як	1,75
Бензол	$5,5 \cdot 10^{-2}$	Вінілхлорид	1,9
Пентахлорфенол C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl	0,12	Берилій, оксид	7,0
Хлорбензол C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> C <sub>12</sub> O <sub>3</sub>	0,27	Поліхлоровані біфеніли	5,0
ДДТ	0,3	Бензо(а)пірен	12
Кадмій та його сполуки	0,38	Берилій, сульфат	$3 \cdot 10^3$
Трихлоретилен	0,4	Діоксини (суміш)	$1,6 \cdot 10^5$

Часто індивідуальний канцерогенний ризик розраховують за формулою:

$$r = m \cdot Fr, \quad (24)$$

де  $m$  – середньодобове надходження канцерогену в організм людини з повітрям, водою або з їжею (мг/м<sup>3</sup>, мг/л або в г/кг на добу відповідно). Дана величина розраховується за формулою 20 з урахуванням того, що значення  $T$  у знаменнику являє собою усереднений час можливого впливу канцерогену, в якості якого приймається середня тривалість життя людини (70 років чи 25550 діб).

Зручність розрахунку ризику  $r$  за цією формулою полягає в тому, що в результаті перемножування величин  $m$  і  $Fr$  виходить безрозмірна величина.

У разі впливу декількох канцерогенів, повний ризик виражається сумою окремих ризиків:

$$r_t = r_1 + r_2 + \dots + r_n \quad (25)$$



Характеристика рівня індивідуального ризику здійснюється за критеріями, приведеними в табл. 18.

Таблиця 18

Класифікація рівнів ризику

Ризик протягом життя	Рівень і характеристика ризику
$>1 \cdot 10^{-3}$	Високий – не прийнятний для виробничих умов та населення. Необхідне здійснення заходів з усунення або зниження ризику.
$1 \cdot 10^{-3} - 1 \cdot 10^{-4}$	Середній – допустимий для виробничих умов; при впливі на все населення необхідно здійснювати динамічний контроль і поглиблено вивчати джерела й можливі наслідки шкідливих впливів для вирішенні питання про заходи з управління ризиком.
$1 \cdot 10^{-4} - 1 \cdot 10^{-6}$	Низький – допустимий ризик (рівень, на якому, як правило, встановлюються гігієнічні нормативи для населення)
$< 1 \cdot 10^{-6}$	Мінімальний – бажана (цільова) величина ризику при проведенні оздоровчих та природоохоронних заходів.

Коллективний канцерогенний ризик  $R$  визначається за формулами:

$$R = r \cdot N, \quad R_t = r_t \cdot N, \quad (26)$$

де  $N$  – кількість осіб, що піддаються даному ризику.

*Приклад розрахунку ризику загрози здоров'ю внаслідок впливу безпорогових доз токсикантів-канцерогенів*

*Задача.* В Україні значення ГДК<sub>сд</sub> бенз(а)пірену в повітрі дорівнює  $1 \text{ нг/м}^3$ . Вміст цього канцерогену в повітрі деякого населеного пункту перевищило дану величину в 5 разів. Фактор ризику для надходження бенз(а)пірену з повітрям дорівнює  $7,3 \text{ (мг/кг} \cdot \text{добу)}^{-1}$ . Визначте колективний ризик загрози здоров'ю для групи людей чисельністю 100000 чоловік, якщо усі вони дихають забрудненим повітрям протягом 3 років?

*Розв'язання:* Середньодобове надходження канцерогену з повітрям на 1 кг маси тіла людини:

$$m = \frac{C \cdot V \cdot f \cdot T_p}{P \cdot T} = \frac{5 \cdot 10^{-6} \left(\frac{\text{мг}}{\text{м}^3}\right) \cdot 20 \left(\frac{\text{м}^3}{\text{добу}}\right) \cdot 365 \left(\frac{\text{дiб}}{\text{рiк}}\right) \cdot 3 \text{ (роки)}}{70 \text{ (кг)} \cdot 25550 \text{ (дiб)}} = \frac{0,11 \text{ (мг)}}{1788500 \left(\frac{\text{кг}}{\text{добу}}\right)} = 6,2 \cdot 10^{-8} \text{ мг/(кг} \cdot \text{добу)}$$

Індивідуальний ризик становить:

$$r = m \cdot Fr = 6,2 \cdot 10^{-8} \frac{\text{мг}}{\text{кг} \cdot \text{добу}} \cdot 7,3 \frac{\text{мг}}{(\text{кг} \cdot \text{добу})^{-1}} = 4,5 \cdot 10^{-7}$$

Значення індивідуального ризику, приведене до одного року:

$$4,5 \cdot 10^{-7} / 3 = 1,5 \cdot 10^{-7}$$

Згідно табл. 18 ця величина значно менше рівня пренебрежимого ризику, який дорівнює  $1 \cdot 10^{-6}$ , тому у розглянутій місцевості ніякої загрози здоров'ю людей немає.

Коллективный ризик складає:

$$R = r \cdot N = 4,5 \cdot 10^{-7} \cdot 10^5 = 4,5 \cdot 10^{-2} \ll 1.$$

Відповідь: серед населення чисельністю в 100 тис. чоловік протягом 3 років не повинно бути жодного додаткового випадку онкологічного захворювання, викликаного дією бенз(а)пірену (табл. 15).

### ***Завдання***

1. Вивчити приклади розрахунку величин ризику загрози здоров'ю людини внаслідок впливу порогових та безпорогових доз токсикантів неканцерогенів та нерадіоактивних канцерогенів відповідно.

2. Розрахувати ризик загрози здоров'ю внаслідок впливу порогових доз токсикантів неканцерогенного характеру за індивідуальним завданням.

3. Розрахувати ризик загрози здоров'ю внаслідок впливу безпорогових доз токсикантів-канцерогенів за індивідуальним завданням.

4. Оформити розрахунки в робочому зошиті.

5. Захистити роботу і відповісти на контрольні запитання.

### ***Контрольні питання***

1. Дайте характеристику визначенню «порогова доза токсиканта».

2. Як розраховується і характеризується порогова потужність дози?

3. Охарактеризуйте визначення «безпорогові токсиканти».

4. Що являє собою фактор ризику  $Fr$ ? Як його встановлюють?

5. Які значення індивідуального та колективного канцерогенного ризику вважаються прийнятними?

## ПЕРЕЛІК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Трахтенберг І.М. Книга про отрути та отруєння. Нариси токсикології [Текст] / Тернопіль: ТМДУ. – 2008. – 364 с.
2. Крамаренко В.П. Токсикологічна хімія [Текст] / К., 1995. – 423 с.
3. Основи загальної, екологічної та харчової токсикології: Посібник [Текст] / О.І. Циганенко, І.Т. Матасар, В.Ф.Торбін. – К.: Чорнобильінформ, 1998. – 173 с.
4. Гончаренко М.С., Бойчук Ю.Д. Екологія людини: Навчальний посібник / за ред. Н.В. Кочубей. – Суми: ВТД «Університетська книга»; К.: Видавничий дім «Княгиня Ольга», 2005. – 394 с.
5. ГОСТ 12.1.007-76. ССБТ [Текст]: Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. Переиздан (сентябрь 1999 г.).
6. Куценко С.А. Основы токсикологии [Текст] / Учебное пособие. СП(б): Фолиант, 2004. – 720 с.
7. Каплин В.Г. Основы экотоксикологии [Текст] / Учебник. – М.: Колос, 2007. – 232 с.
8. Общая токсикология [Текст] / Под ред. А.О. Лойта. – СПб: ЭЛБИ-СПб, 2006. – 224 с.
9. Голиков С.Н., Саноцкий И.Я. Общие механизмы токсического действия [Текст] / Л.: 1986. – 346 с.
10. Саноцкий И.В. Методы определения токсичности и опасности химических веществ [Текст] / М., 1970. – 343 с.
11. Kammen D.M. and Hassenzaht D.M. Should We Risk It? [Текст]: Exploring Environmental, Health, and Technological Problem Solving. – Princeton, New Jersey, USA. – 1999.
12. Исидоров В.А. Введение в химическую экотоксикологию [Текст] / СПб.: Химиздат, 1999. – 144 с.
13. Лужников Е.А. Клиническая токсикология [Текст] / М., 1999.
14. Незнамова Е.Г. Экологическая токсикология [Текст] / Томск: 2007. – 133 с.
15. Общая токсикология [Текст] / Под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова. – М., 2002. – 608 с.
16. Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов 1-4 групп: Справ. изд. [Текст] / Под ред. В.А. Филова и др. – Л.: Химия, 1988. – 512 с.
17. Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов 5-8 групп: Справ.изд. [Текст] / Под ред. В.А. Филова и др. – Л.: Химия, 1989. – 592 с.
18. Вредные вещества в промышленности. Справочник для химиков, инженеров и врачей. Изд. 7-е, пер. и доп. В трех томах. Том 3. Неорганические и элементарноорганические соединения [Текст] / Под ред. Н.В. Лазарева и И.Д. Гадаскиной. - Л., «Химия», 1977. – 608 с.
19. Вредные вещества в промышленности: Органические вещества: Новые данные с 1974 по 1984 г.: Справочник [Текст] / Под общей ред. Э.Н. Левиной и И.Д. Гадаскиной. - Л., «Химия», 1985. – 464 с.

## ЗМІСТ

ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ.....	3
<b>Практична робота № 1. КЛАСИФІКАЦІЯ ТА ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНИХ ГРУП ЕКОТОКСИКАНТІВ.....</b>	<b>4</b>
<b>Практична робота № 2. ЗАЛЕЖНІСТЬ «ДОЗА-ЕФЕКТ» В ТОКСИКОЛОГІЇ .....</b>	<b>7</b>
<b>Практична робота № 3. КРИТЕРІЇ ОЦІНКИ ТОКСИЧНОСТІ ШКІДЛИВИХ РЕЧОВИН.....</b>	<b>12</b>
<b>Практична робота № 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ТОКСИКАНТІВ ЗА СТУПЕНЕМ НЕБЕЗПЕКИ .....</b>	<b>17</b>
<b>Практична робота № 5. ОЦІНКА БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ТОКСИКАНТІВ.....</b>	<b>18</b>
<b>Практична робота № 6. НОРМУВАННЯ ЗАБРУДНЕНЬ ОБ'ЄКТІВ ДОВКІЛЛЯ.....</b>	<b>24</b>
<b>Практична робота № 7. ВИЗНАЧЕННЯ КУМУЛЯТИВНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТОКСИЧНИХ РЕЧОВИН.....</b>	<b>28</b>
<b>Практична робота № 8. ОСОБЛИВОСТІ КОМБІНОВАНОЇ ДІЇ ТОКСИКАНТІВ.....</b>	<b>31</b>
<b>Практична робота № 9 ОЦІНКА РИЗИКУ ЗАГРОЗИ ЗДОРОВ'Ю ВНАСЛІДОК ВПЛИВУ ПОРОГОВИХ ТА БЕЗПОРОГОВИХ ДОЗ ТОКСИКАНТІВ.....</b>	<b>34</b>
ПЕРЕЛІК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	43

**Клімкіна Ірина Іванівна**  
**Грунтова Валентина Юріївна**

## **ОСНОВИ ЕКОЛОГІЧНОЇ ТОКСИКОЛОГІЇ**

**МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ДО ВИКОНАННЯ ПРАКТИЧНИХ РОБІТ З  
ДИСЦИПЛІНИ СТУДЕНТАМИ НАПРЯМУ ПІДГОТОВКИ 6.040106  
ЕКОЛОГІЯ, ОХОРОНА НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА ТА  
ЗБАЛАНСОВАНЕ ПРИРОДОКОРИСТУВАННЯ**

Друкується в редакційній обробці авторів.

Підписано до друку 15.05.2015. Формат 30 x 42/4.  
Папір офсет. Ризографія. Ум. друк. арк. 2,4.  
Обл.-вид. арк. 2,4. Тираж 50 прим. Зам. №

ДВНЗ «Національний гірничий університет»  
49005, м. Дніпропетровськ, просп. К. Маркса, 19.