Фрумин Григорий Тевелевич,
Доктор химических наук, профессор.
Российский государственный педагогический университет
им. А.И. Герцена

ПРОГНОЗ ЛЕТАЛЬНОЙ ТОКСИЧНОСТИ 2,3,7,8-ТЕТРАХЛОРДИБЕНЗО-П-ДИОКСИНА ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА

Аннотация: Актуальность проведенного исследования обусловлена необходимостью совершенствования количественных методов прогнозирования средних летальных доз для человека ($ЛД_{50}$). Цель исследования разработке комплексного подхода к прогнозированию пероральной токсичности 2,3,7,8-тетрахлордибензо-n-диоксина (2,3,7,8-ТХДД) для человека. Согласно «принципу санитарного максимализма», $ЛД_{50}$ = 41,4(24,3÷58,6) мкг/кг.

Ключевые слова: диоксины, прогнозирование, средняя летальная доза, лабораторные животные, человек, «принцип санитарного максимализма»

Введение

Среди приоритетных хлорорганических соединений особое значение принадлежит полихлорированным дибензо-п-диоксинам (ПХДД) (рис. 1), образующимся в качестве побочных продуктов при различных химических процессах, включая сжигание отходов [Маршалл, 1989; Федоров, Мясоедов, 1990; Киселев, Худолей, 1997].

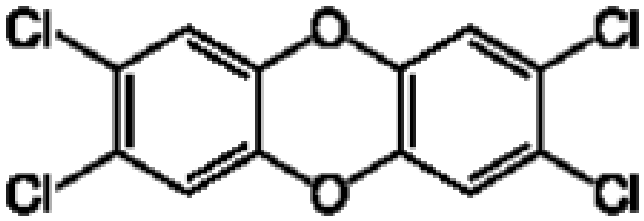

Рис. 1. Структурная формула 2,3,7,8-тетрахлордибензо-пара-диоксина (2,3,7,8–ТХДД)

Токсичность диоксинов обусловлена их высокой липофильностью и стабильностью в живых организмах и объектах окружающей среды [Фокин, Коломиец, 1985]. Период полураспада диоксина в почве оценивается по разным данным от одного года до 20-100 лет [Ившин, Полушин, 2005]. ″Диоксины оказывают токсическое действие на различные органы и системы, обладают канцерогенным и эмбриотоксическим эффектами″ [Софронов и др., 2012]. Преимущественно диоксины накапливаются в печени и жировых тканях [Корте и др., 1997].

По данным ВОЗ период полувыведения высокотоксичного диоксина 2,3,7,8-ТХДД из организма человека 5-7 лет.

Наиболее эффективными концентраторами диоксинов являются рыбы и дойные коровы. От рыб диоксины переходят к человеку непосредственно или к питающимся ими животным и птицам, от коров - главным образом через молоко.

Острая токсичность диоксинов исследована на животных. Хроническая интоксикация - как на животных, так и на пораженных людях [Федоров, 1991; Оксенгендлер, 1991; Антонов, 1994; Павлов, 2021]. Известны и специальные опыты на добровольцах. В 1965 г. заключенные тюрьмы Холмсбург в Филадельфии подвергались экспериментам с диоксином [Роллинс, 2003].

Цель проведенного исследования заключалась в разработке комплексного подхода к прогнозированию пероральной токсичности 2,3,7,8-тетрахлордибензо-n-диоксина для человека.

Материалы

Для прогнозирования величины средней летальной дозы ($ЛД_{50}$) для человека были использованы данные, заимствованные из работ [Фокин, Коломиец, 1985; Федоров, 1993] (табл.1).

Таблица 1

$ЛД_{50}$ 2,3,7,8-ТХДД при пероральном введении

Биологический объект	$ЛД_{50}$, мкг/кг	Биологический объект	$ЛД_{50}$, мкг/кг
Морская свинка	1	Мышь	112
Крыса	50	Кошка	115
Обезьяна	70	Собака	300

Разработано несколько подходов к предсказанию $ЛД_{50}$ химически соединений для человека: методика Ю.Р. Рыболовлева и Р.С. Рыболовлева [Рыболовлев, Рыболовлев, 1979], методика американского агентства по защите окружающей среды, методика G.E. Paget и Barnes [Paget, Barnes, 1964] (табл. 2), использованные в данной статье и подробно рассмотренные в работе [Фрумин, 2015].

Таблица 2

Коэффициенты Paget и Barnes [Лойт и др., 1996]

Тест-объект	Мышь 0,02 кг	Крыса 0,2 кг	М.свинка 0,4 кг	Кролик 1,5 кг	Кошка 2,0 кг	Обезьяна 4,0 кг	Собака 12,0 кг	Человек 70,0 кг
Мышь 0,02 кг	1,00	7,00	12,25	27,8	29,7	64,10	124,10	387,90
Крыса 0,2 кг	0,14	1,00	1,74	3,90	4,20	9,20	17,80	56,00
М. свинка 0,4 кг	0,08	0,57	1,00	2,25	2,40	5,20	10,20	31,5
Кролик 1,5 кг	0,04	0,25	0,44	1,00	1,08	2,40	4,50	14,20
Кошка 2,0 кг	0,03	0,23	0,41	0,92	1,00	2,20	4,10	13,00
Обезьяна 4,0 кг	0,016	0,11	0,19	0,42	0,45	1,00	1,90	6,10
Собака 12,0 кг	0,008	0,06	0,10	0,22	0,24	0,52	1,00	3,10
Человек 70,0 кг	0,0026	0,018	0,031	0,07	0,076	0,16	0,32	1,00

Проведение регрессионного анализа связи токсичности с коэффициентами видовой устойчивости позволило Рыболовлевым построить следующее уравнение:

$$ЛД_{50}(\text{человек}) = R(\text{человек})ЛД_{50}(\text{животное})/R(\text{животное}) \quad (1)$$

Наиболее часто привлекаемые для токсикологического эксперимента животные имеют следующий коэффициент R: лабораторная крыса – 3,62; мышь – 3,2; морская свинка – 2,63; кролик – 2,2; кошка – 1,47; собака – 1,44. Видовая устойчивость человека по сравнению с кошкой и собакой примерно в 2,5 раза ниже: R человека = 0,57.

Американское агентство по защите окружающей среды рекомендует для переноса токсикометрических данных с крыс на человека использовать следующее уравнение:

$$ЛД_{50}(\text{человек}) = ЛД_{50}(\text{крыса})[M(\text{человек})/M(\text{крыса})]^{0,667} \quad (2)$$

Модификация этого метода предполагает использование не только массы тела (М), но и массы внутренних органов, органов-мишеней, различных физиологических показателей, приведенных в работе [Красовский и др., 2009].

Обсуждение

В табл. 3 и 4 представлены результаты расчетов величин $ЛД_{50}$.

Таблица 3

Прогнозируемые значения $ЛД_{50}$ 2,3,7,8-ТХДД
для человека при пероральном поступлении, мкг/кг

Биообъект	Метод Paget и Barnes	Метод Рыболовлевых
Морская свинка	0,18	0,22
Крыса	8,0	7,9
Обезьяна	24,4	-
Мышь	12,4	20,0
Кошка	42,7	44,6
Собака	159	119
Среднее	41,1	38,3

Прогнозируемые величины $ЛД_{50}$ при применении метода Рыболовлевых (38,3 мкг/кг) и метода Paget и Barnes (41,1 мкг/кг) весьма близки.

Таблица 4

Прогнозируемые значения $ЛД_{50}$ 2,3,7,8-тетрахлордибензо-n-диоксина
для человека при пероральном поступлении, мкг/кг

Внутренние органы	Относительная масса внутренних органов, г/кг		$ЛД_{50}$, мкг/кг
	Крыса	Человек	
Печень	33,5	23,0	38,9
Головной мозг	12,2	19,6	68,6
Почки	10,9	4,3	26,9
Сердце	5,4	4,2	42,3
Надпочечники	0,5	0,2	27,1
Селезенка	2,9	2,5	45,3
Легкие	7,9	7,3	47,4
Кровь	64,1	70,0	53,0
		Среднее	43,7

Анализ всех вышеприведенных прогнозируемых доз (табл. 3 и 4) позволил установить, что средняя смертельная доза 2,3,7,8-ТХДД для человека при пероральном поступлении равна $ЛД_{50}$ = 41,4(24,3÷58,6) мкг/кг.

При однократном оральном поступлении $ЛД_{50}$ для человека 2,3,7,8–ТХДД составляет 0,05-0,07 ppm [Федоров, 1993] или 50-70 мкг/кг.

Следуя принципу санитарного максимализма [Возняк, Лепихин, 2018], по мнению автора данной статьи $ЛД_{50}$ = 41,4(24,3÷58,6) мкг/кг целесообразно рассматривать как более корректное значение, чем $ЛД_{50}$ = 50-70 мкг/кг.

Заключение

Тема проведенного исследования, посвященного прогнозированию $ЛД_{50}$ 2,3,7,8-ТХДД для человека при пероральном поступлении, весьма актуальна, так как проблема прогнозирования до настоящего времени не представляет законченной научной системы.

Комплексно, тремя различными методами проведен прогноз средней летальной дозы для человека при пероральном поступлении наиболее токсичного диоксина – 2,3,7,8-тетрахлордибензо-n-диоксина $ЛД_{50}$ = 41,4(24,3÷58,6) мкг/кг.

Список литературы:

1. Антонов Н.С. Химическое оружие на рубеже двух столетий. М.: «Прогресс», 1994. 175 с.
2. Возняк А.А., Лепихин А.П. Разработка региональных ПДК: необходимость, методика, пример // Географический вестник. № 2(45), 2018. С. 103-114.

3. Ившин В.П., Полушин Р.В. Диоксины и диоксиноподобные соединения. Йошкар-Ола: Марийский государственный университет, 2005. 160 с.
4. Киселев А.В., Худолей В.В. Отравленные города. М.: GRENPACE, 1997. 84 с.
5. Корте Ф., Бахадир М., Клайн В. и др. Экологическая химия. М.: Мир, 1997. 396 с.
6. Красовский Г.Н., Рахманин Ю.А., Егорова Н.А. Экстраполяция токсикологических данных с животных на человека. М.: Медицина, 2009. 208 с.
7. Лойт А.О., Радилов А.С., Гурьянова Л.Г. Лабораторные животные в токсикологическом эксперименте. СПб: Теза, 1996. 64 с.
8. Маршалл В. Основные опасности химических производств. М.: Мир, 1989. 672 с.
9. Оксенгендлер Г.И. Яды и организм: Проблемы химической опасности. СПб.: Наука, 1991. 320 с.
10. Павлов Ю.А. Экологическая война США во Вьетнаме (1961-1975): Итоги и уроки // Социальные и гуманитарные науки на Дальнем Востоке. Т. XVIII. Вып. 3, 2021. 5 с.
11. Роллинс Д. Айсберг. М.: Эксмо, 2003. 302 с.
12. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности // Доклады Академии Наук СССР. Том 247. №6, 1979. С. 1513–1516.
13. Софронов Г.А., Александров М.В., Головко А.И. и др. Экстремальная токсикология. СПб.: ЭЛБИ-СПБ, 2012. 256 с.
14. Федоров Л.А., Мясоедов Б.Ф. Диоксины: химико-аналитические аспекты проблемы // Успехи химии. т.59. № 11, 1990. С.1818-1866.
15. Федоров Л.А. Диоксины как экологическая опасность: ретроспектива и перспектива. М.: Наука, 1993. 266 с.
16. Фокин А.В., Коломиец А.Ф. Диоксин – проблема научная или социальная? // Природа. №3, 1985. С. 1-15.
17. Фрумин Г.Т. Токсичность химических веществ для человека // Ученые записки РГГМУ. №41, 2015. С. 188-198.
18. Paget, G.E. and Barnes, J.M. (1964) Toxicity Tests. In: Laurence, D.B. and Bacharach, A.L., Eds., Evaluation of Drug Activities: Pharmacokinetics, Academic Press, London and New York, Vol. 1, 135-166.