

4. Количествени параметри на токсичността (токсикометрия).
Видове дози, методи за определяне.
Връзка доза – отговор (графично представяне). Оценка на токсичността.

Доц. д-р М. Мичева дм

4.1.

**ТОКСИЧНОСТТА СЕ
ОПРЕДЕЛЯ ОТ КОЛИЧЕСТВЕНАТА
ХАРАКТЕРИСТИКА НА
ВЗАИМООТНОШЕНИЕТО МЕЖДУ
ОРГАНИЗМА И ТОКСИКАНТА -
ПРЕДМЕТ НА ТОКСИКОМЕТРИЯТА**

4.2.

ТОКСИКОМЕТРИЧНИ ПАРАМЕТРИ

ED: Ефективна доза

EC: Ефективна концентрация

ED50: Доза с 50% ефект

EC50: Концентрация с 50% ефект

LD50: Доза, причиняваща 50% смъртност

LC50: Концентрация, причиняваща 50% смъртност

TD50: Доза, причиняваща 50% токсичност

TC50: Концентрация, причиняваща 50% токсичност

Прагова доза (Threshold): Точката, при която се появява токсичният ефект, се нарича прагова доза

TI: Терапевтичен индекс $TI = TD50 / LD50$

MOS: Margin of Safety – Допустима граница на безопасност $MOS = TD1 / ED99$

NOAEL: Ниво, при което не се наблюдават нежелани ефекти

LOAEL: Най-ниско ниво на наблюдавани нежелани ефекти

4.3.

ДОЗА - най-важният определящ фактор в токсичността.

Доза – количество от нещо (химическо вещество, физичен фактор, биологичен агент), което може да повлияе на организма - с нарастването на количеството, се увеличава и дозата.

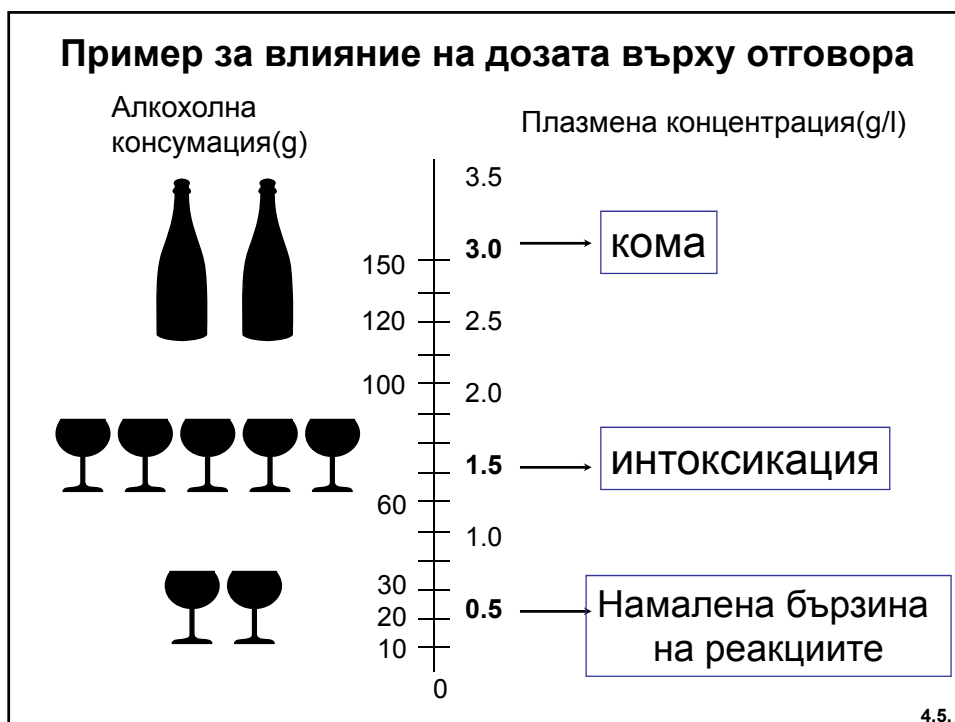
Характеристика:

- Честота:

- единична (остра)
- многократна (субхронична)
- продължителна (хронична)

- Пътища (i.p.; i.m.; i.v.; p.o.)

4.4.



ВРЪЗКА ДОЗА - ОТГОВОР (ЕФЕКТ)

позволява:

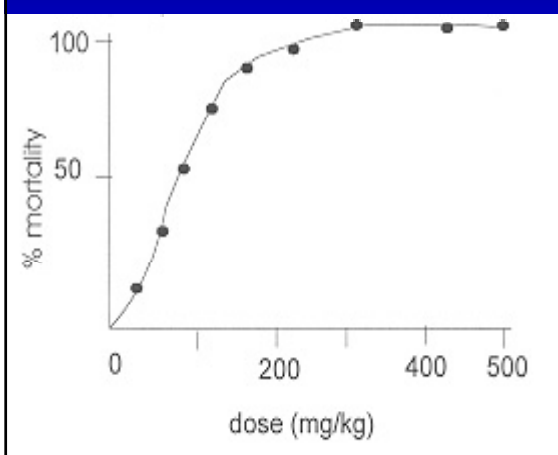
- Установяване причинно-следствената връзка между дозата на токсиканта, предизвикваща наблюдаван ефект.
- Установяване на най-ниската доза, която предизвиква ефект – прагов ефект.
- Определяне скоростта на настъпване на ефекта чрез определяне наклона на кривата ($\text{slope} = a/b$).

Отговорът се илюстрира графично чрез доза-отговор криви.

4.6.

ВРЪЗКА ДОЗА - ОТГОВОР (ЕФЕКТ)

Отговорът се представя графично чрез кривата доза-отговор (доза – върху X, а отговор – върху Y)



Ефектът може да бъде:

1. Квотен (алтернативен - всичко или нищо).
Напр. смъртност 3/6 (определяне на LD_{50})

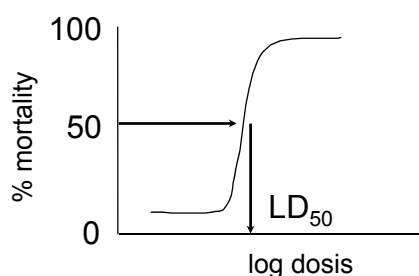
2. Степенен

Напр. промяна в кръвно налягане, биохимични параметри, % инхибиране на ензим и др. в зависимост от дозата (концентрация)

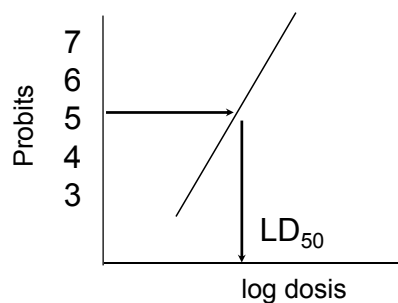
4.7.

1. Квотен отговор - Определяне на LD_{50}

Сигмоидална крива
нелинейна регресия
(аритметично представяне)

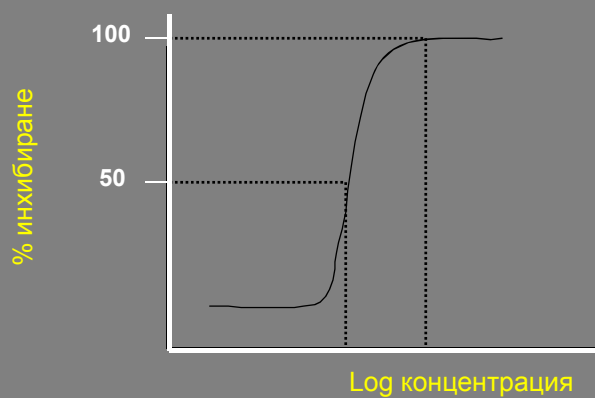


Линеарна крива
линейна регресия
(логаритмично представяне)



4.8.

2. Степенен отговор – определяне % на инхибиране



4.9.

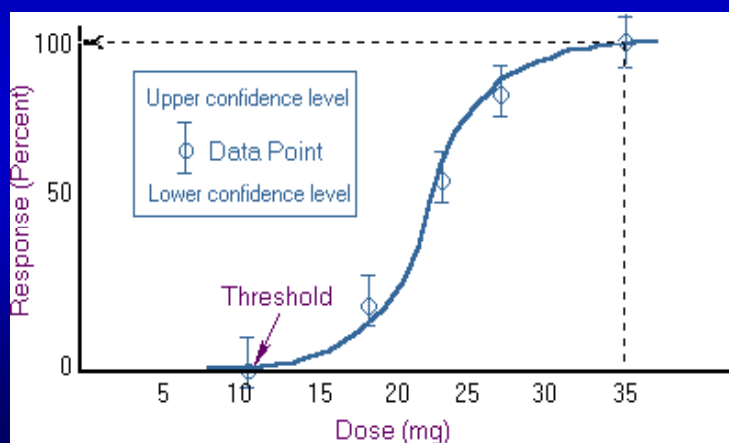
Сравнение на различни LD₅₀ стойности

Chemical	LD ₅₀ (mg/kg)
Ethyl Alcohol	10,000
Sodium Chloride	4,000
Ferrous Sulfate	1,500
Morphine Sulfate	900
Strychnine Sulfate	150
Nicotine	1
Black Widow	0.55
Curare	0.50
Rattle Snake	0.24
Dioxin (TCDD)	0.001
Botulinum toxin	0.0001

4.10.

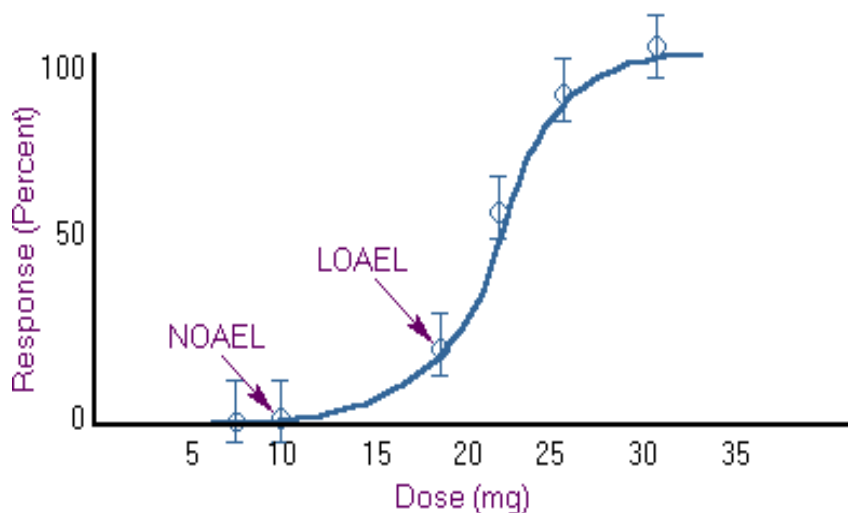
ОЦЕНКА НА ВРЪЗКА ДОЗА - ОТГОВОР (ЕФЕКТ)

- Нормално кривата на доза-отговор е сигмоидална. Точката, при която се появява токсичният ефект, се нарича прагова доза (Threshold). След тази точка ефектът се увеличава (в %) с нарастване на дозата.



4.11.

ГРАФИЧНО ПРЕДСТАВЯНЕ НА NOAEL И LOAEL

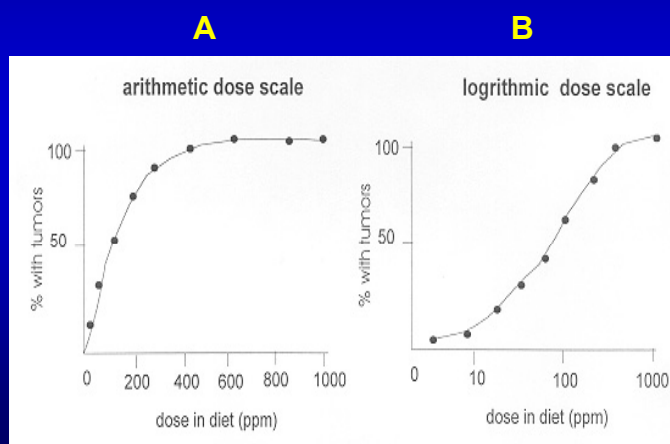


4.12.

ВРЪЗКА ДОЗА - ОТГОВОР

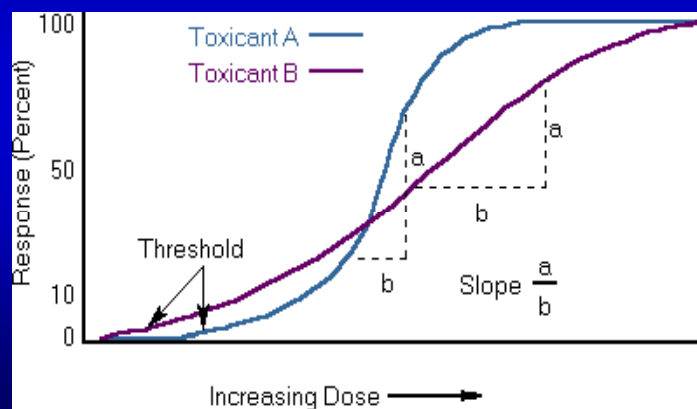
Графично представяне на токсичния потенциал на изследвано вещество

А-аритметично и В-логаритмично (линейрно)



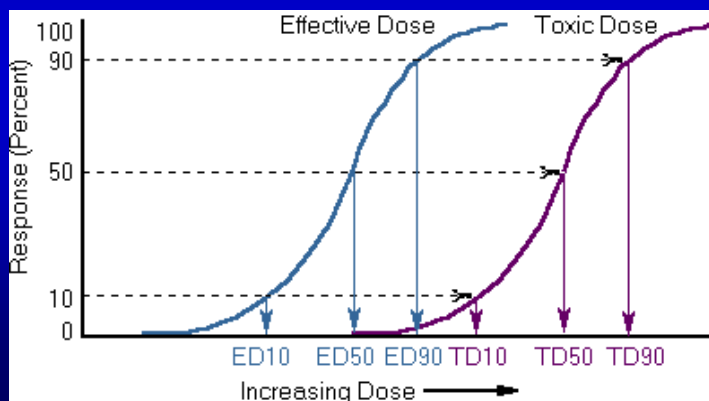
ОЦЕНКА НА ДОЗА – ОТГОВОР (ЕФЕКТ)

Вид и наклон на кривата – оценка на токсичния ефект. Например токсикант А има по-висока прагова доза и по-стръмен наклон от токсикант В, което го прави и по-токсично.



ОЦЕНКА НА ДОЗА - ОТГОВОР

ED – ефективна доза (оценява полезен ефект). В токсикологията може да се използва и за оценка на нежелан ефект.
 TD – токсична доза; използва се за индикация на токсични ефекти.
 Познанието на ED и TD позволява да бъдат определени:
 -терапевтичен индекс (TI)
 -граница на безопасност (margin of safety - MOS)



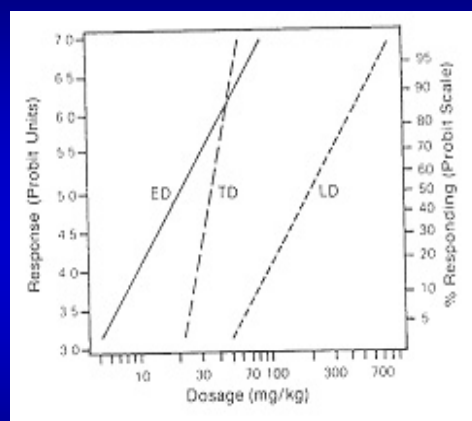
4.15.

ТЕРАПЕВТИЧЕН ИНДЕКС (TI)

$$TI = TD_{50}(LD_{50})/ED_{50}$$

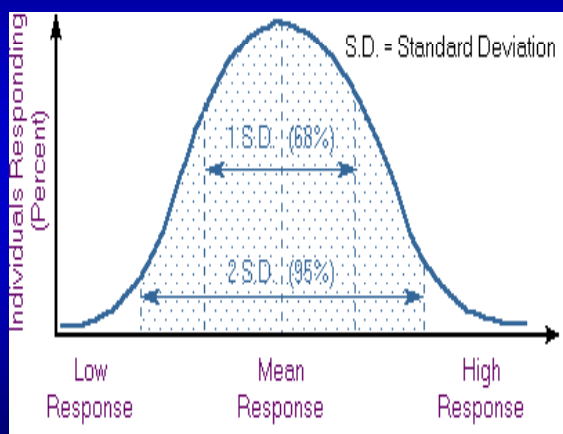
ГРАНИЦА НА БЕЗОПАСНОСТ (MOS – Margin of Safety)

$$MOS = TD_{1}/ED_{99}$$



4.16.

ОЦЕНКА ДОЗА – ОТГОВОР



Мономодално разпределение на отговор в определена популация, съдържаща индивиди:

- с ниска чувствителност (резистентност) (low response)
- средна чувствителност (норма) (mean response)
- висока чувствителност (high response)

4.17.

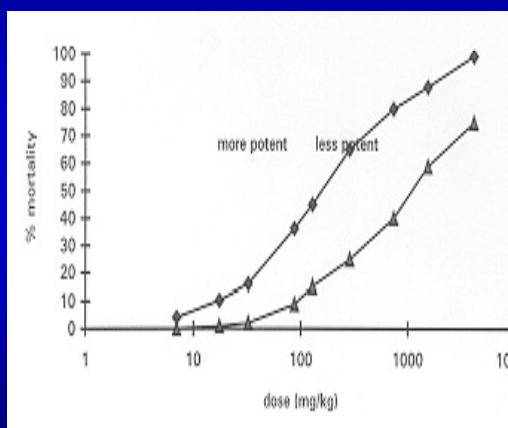
ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА СРАВНИТЕЛНА ОЦЕНКА НА ТОКСИЧНИЯ ЕФЕКТ В ЗАВИСИМОСТ ОТ ДОЗА - ОТГОВОР (КРИВА)

1. ПРИ СРАВНЯВАНЕ НА ДВЕ ИЛИ ПОВЕЧЕ ТОКСИЧНИ ВЕЩЕСТВА, ПРИЛАГАНИ САМОСТОЯТЕЛНО
2. ПРИ СРАВНЯВАНЕ НА ДВЕ ИЛИ ПОВЕЧЕ ТОКСИЧНИ ВЕЩЕСТВА, ПРИЛАГАНИ ЕДНОВРЕМЕННО (В КОМБИНАЦИЯ) – ОЦЕНКА НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯТА
3. ПРИ СРАВНЯВАНЕ НА ДВЕ ИЛИ ПОВЕЧЕ ТОКСИЧНИ ВЕЩЕСТВА С РАЗЛИЧНА КИНЕТИКА, ПРИЛАГАНИ ЕДНОКРАТНО ИЛИ МНОГОКРАТНО

4.18.

1. СИЛА НА ТОКСИЧНОСТТА (МОЩНОСТ) (в зависимост от % отговор) между две или повече токсиканти, прилагани самостоятелно

1.1. При еднаква доза веществото означено с \diamond е по-токсично в сравнение с веществото означено с \blacktriangle .



4.19.

1.2. Криви доза-отговор за три вещества (A, B и C), прилагани самостоятелно

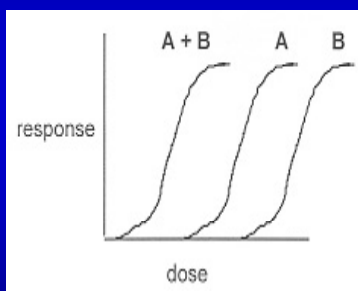


Потентност: A > B > C

4.20.

2. СИЛА НА ТОКСИЧНОСТТА ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НА ВЕЩЕСТВА

2.1. АДТИВЕН ЕФЕКТ

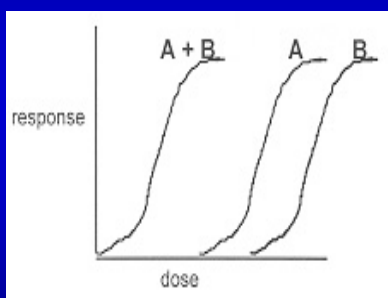


Комбинираният ефект на двете съединения е сумарен от ефектите на двете.

$$1 + 1 = 2$$

4.21.

2.2. ПОТЕНЦИРАНЕ (СИНЕРГИЗЪМ)



Комбинираният ефект на двете съединения е по-висок от тяхната сума.

$$1 + 1 = 10$$

4.22.

2.3. АНТАГОНИЗЪМ (АНТИДОТИ)

1. Функционален

(кофеин + фенobarбитал)

2. Химичен

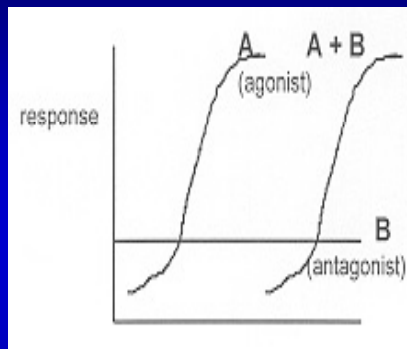
(димеркапрол + арсен)

3. Рецепторен

(атропин + ФОС)

4. Антагонизъм на кинетично ниво

(тетрациклин + Ca^{2+} йони)



Вещество А редуцира
ефекта на вещество В.

4.23.

3. Оценка на връзката между доза (концентрация) на таргетното място и токсичен ефект, при еднократно и при многократно третиране, с вещества, притежаващи различна кинетика (А, В, С) - ДИАГРАМА

4.24.

