

СВЯЗЬ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫМ ВЕЩЕСТВАМ С ПАРАМЕТРАМИ БИООБЪЕКТОВ КАК ОСНОВА ПРОГНОЗА ИНДИВИДУАЛЬНЫХ И ГРУППОВЫХ ПАРАМЕТРОВ ТОКСИЧНОСТИ ВРЕДНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА

Смолянинов В.В., Кречетов С.П.

Институт машиноведения РАН, Москва, Россия

Важной составляющей медико-биологического сопровождения функционирования производственных объектов является обеспечение соответствия этих объектов стандартам безопасности персонала, населения и окружающей среды. Решение задач обеспечения безопасности объектов, характеризующейся наличием химических вредных и опасных производственных факторов, предполагает решение целого комплекса вопросов, нуждающихся в информации о чувствительности человека к используемым химикатам. Токсикометрические параметры вредных веществ входят в санитарно-гигиенические регламенты технологических процессов производства. Данные о чувствительности к вредным и опасным веществам необходимы для оценки возможных последствий аварийных ситуаций и других случаев нерегламентированного контакта персонала и населения с этими веществами. Определение индивидуальной чувствительности людей к вредным веществам представляет интерес для профессионального отбора на производство, использующее химикаты, с целью исключения лиц, обладающих повышенной чувствительностью к веществам, используемым и образующимся в технологических процессах. Создание и оценка эффективности антидотов, средств профилактики и лечения отравлений вредными веществами и ряд других разработок также нуждается в токсикометрических данных для человека.

Однако получение значений необходимых показателей непосредственно в токсикометрических экспериментах на человеке в подавляющем большинстве случаев не возможно. В первую очередь, это относится к определению токсикометрических параметров вредных и опасных веществ. На практике сформулированная проблема решается с помощью методов прогноза. Наиболее эффективный подход к прогнозу основан на установлении связи между значениями параметров (A_1, \dots, A_n) биообъекта с и дозой ED , вызывающей у того же биообъекта определенный эффект, обозначаемый в общем случае индексом E . Выбор параметров биообъектов, со значениями которых коррелирует доза, характеризующая чувствительность, представляет задачу специальных исследований и основывается на изучении действия вредных веществ на биообъекты с неодинаковой чувствительностью и выяснению различий в параметрах биохимических систем вовлекаемых в механизм интоксикации.

Особенности экспериментального определения эффектометрических параметров веществ диктуют необходимость использования групповых оценок показателей чувствительности и параметров биообъектов для получения регрессионных уравнений прогноза. Групповым показателем чувствительности является среднеэффективная доза ED_{50} (обычно это среднесмертельная доза LD_{50}), представляющая собой медиану распределения случайной величины ED . Групповые характеристики параметров биообъектов сводятся к набору их средних значений $\|\mu_{A_i}\|$. Учитывая практическую потребность не только в групповых, но в индивидуальных оценках чувствительности человека к биологически активным веществам в настоящей работе проведено обоснование возможности использования результатов определения групповых характеристик генетически однородных (определенной видовой и линейной принадлежности) групп лабораторных млекопитающих для прогноза как групповых, так и индивидуальных значений.

Проведенный анализ показал, что если существует однозначная связь чувствительности биообъекта к вредному веществу с параметрами этого биообъекта

$$ED = g(A_1, \dots, A_n), \quad (1)$$

то в случае линейного вида этой функции

$$\lg ED = a_0 + \sum_{i=1}^n a_i \cdot A_i, \quad (2)$$

а также в случае преобладающего влияния одного параметра и возможности сведения (1) к функции одного переменного

$$ED = g(A_i), \quad (3)$$

связь групповых характеристик имеет тот же вид

$$\lg ED_{50} = a_0 + \sum_{i=1}^n a_i \cdot \mu_{A_i} \quad (4)$$

$$ED_{50} = g(\mu_{A_i}) \quad (5)$$

соответственно. Использование в формулах (2) и (4) вместо дозы её десятичного логарифма отражает применяемый в токсикологии способ перехода от имеющей скошенное распределение дозы ED , характеризующей чувствительность, к нормально распределенной случайной величине $\lg ED$.

Таким образом, имея экспериментально определенные значения среднеэффективных доз и средние значения параметров у генетически однородных групп лабораторных млекопитающих с помощью регрессионного анализа можно рассчитать оценки коэффициентов формул (4) и (5), которые совпадают с коэффициентами формул (2) и (3) соответственно. Другими словами, в зависимости от того, какие средние

или индивидуальные значения параметров человека будут подставлены в полученное регрессионное уравнение вида (4) или (5), среднеэффективной или индивидуальной будет расчетная доза. Однако при этом вычисление доверительных интервалов прогнозируемых величин должен производиться по разным формулам, общий вид которых довольно сложен.

Полученные теоретические результаты представляют собой основу разработки методик прогноза для человека как групповых токсикометрических параметров конкретных вредных веществ, так и индивидуальной чувствительности к этим веществам. Исходными данными для разработки указанных методик являются результаты токсикометрических исследований вариабельности чувствительности к интересующему веществу у лабораторных млекопитающих разных видов и линий и исследований параметров систем, влияющих на чувствительность к нему, у тех же животных. Необходимо отметить, что задачи, решаемые с помощью описанного подхода, не могут быть решены в рамках более широко используемого и развиваемого прогноза биологической активности веществ исходя из их структуры. Методы прогноза «структура-активность» ориентированны на скрининг веществ с определенной биологической активностью и позволяют лишь прогнозировать ее выраженность по сравнению с другими веществами. При этом пренебрегается наличием видовых, линейных и тем более индивидуальных особенностей биообъектов, которые могут выражаться в значительных отличиях доз, при воздействии вещества в которых наблюдается определенный эффект, не только между видами, но и особями. В тоже время для решения большинства практических задач медико-биологического сопровождения профессиональной деятельности, характеризующейся наличием химических вредных и опасных производственных факторов, учет вариабельности чувствительности к используемым химикатам является необходимым условием.