

О РАСЧЕТЕ ОЖИДАЕМОГО АДДИТИВНОГО ЭФФЕКТА КОМБИНИРОВАННОГО ИЛИ КОМПЛЕКСНОГО ДЕЙСТВИЯ ЯДОВ

Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профзаболеваний, Новокузнецк

Одной из важнейших проблем промышленной и коммунальной токсикологии является оценка комбинированного и комплексного действия химических веществ. В основе такой оценки лежит расчет ожидаемого аддитивного эффекта с последующим сравнением его с фактическими данными (А. А. Голубев и соавт.; В. В. Кустов и соавт., и др.), в связи с чем ясна важность расчета ожидаемой аддитивности. В настоящее время создана реальная предпосылка для этого: в токсикологии имеются методы вероятностной оценки действия ядов как на уровнях смертельных доз (пробит-анализ, метод Жапки и соавт.), так и на более низких уровнях (вероятностная оценка эффекта действия ядов по совокупности тестов — В. А. Копанев и О. П. Ударцева; Б. Я. Экштат и соавт., 1977а; пробит-анализ — Б. А. Курляндский и соавт.; $DE_{50} \pm SDE_{50}$ — М. Я. Беленький; А. А. Голубев и соавт.).

Это позволяет оперировать не изодинамическими дозами (по Леуе), а непосредственно вероятностями эффекта (А. А. Голубев и соавт.; В. В. Кустов и соавт.; З. З. Брускин, и др.).

При комбинированном (комплексном) действии аддитивность — сложение эффектов изолированного действия ядов. Анализ специальной литературы показал, что это требование понимается исследователями как арифметическое действие. Так, по данным В. В. Кустова и соавт., 100% смертность регистрируется при сочетаниях: $CL_{50(A)}$ и $CL_{50(B)}$, $CL_{16(A)}$ и $CL_{84(B)}$, $CL_{84(A)}$ и $CL_{16(B)}$. На изодинамической диаграмме точки, соответствующие данным сочетаниям, оказываются на линии суммирования. В таком случае экспериментально полученная изоболо совпала с теоретической, что позволяет утверждать наличие аддитивности у изучаемых ядов. Несостоятельность такого подхода очевидна, потому что сложение вероятностей двух и более событий справедливо только в том случае, если эти события несовместимы, что противоречит самому понятию комбинированного действия ядов.

Из курса теории вероятности известно, что вероятность проявления двух зависимых событий A и B равна произведению вероятности одного из них

на условную вероятность другого, вычисленную с учетом того, что первое событие имело место $P_{(AB)} = P_A \cdot P_{(B/A)}$.

Это как раз тот случай, который соответствует комбинированному (комплексному) действию ядов.

Трудности, связанные с расчетом условной вероятности, можно обойти, воспользовавшись величиной $q = 1 - P$. В этом случае ожидаемый аддитивный эффект (P_{Σ}) можно выразить как

$$P_{\Sigma} = 1 - (1 - P_A)(1 - P_B).$$

При числе ингредиентов смеси более 2 (n) эта формула может быть записана следующим образом:

$$P_{\Sigma} = 1 - (1 - P_1)(1 - P_2) \dots (1 - P_n).$$

Отклонения фактических данных от P_{Σ} в сторону увеличения или уменьшения будут свидетельствовать об эффекте ниже или выше аддитивного.

При таком подходе ожидаемые аддитивные эффекты (P_{Σ}) при сочетаниях, предложенных В. В. Кустовым и соавт., будут выглядеть следующим образом: $CL_{16} + CL_{16} \rightarrow CL_{29}$, $CL_{16} + CL_{50} \rightarrow CL_{58}$, $CL_{16} + CL_{84} \rightarrow CL_{86}$, $CL_{50} + CL_{50} \rightarrow CL_{75}$, $CL_{50} + CL_{84} \rightarrow CL_{92}$, $CL_{84} + CL_{84} \rightarrow CL_{97}$.

Отсюда же понятно и значение вклада каждого компонента в суммарное действие смеси в зависимости от его индивидуального уровня токсичности.

Приближаясь к крайним значениям P_{Σ} , равным 0 или 1, мы существенно снижаем аналитические возможности при оценке комбинированного (и комплексного) действия ядов, внося при этом еще и значительные искажения в данную оценку. Дело в том, что, например, движение от 0,90 до 0,95 далеко не равнозначно движению от 0,90 до 0,85.

Таким образом, при планировании опытов по изучению совместного действия ядов следует придерживаться следующего правила: индивидуальные уровни токсичности ингредиентов смеси не должны сильно различаться, а ожидаемый суммарный эффект (P_{Σ}) не должен приближаться к крайним значениям (оптимальной является зона приблизительно от 0,25 до 0,75).

Предложенный расчет P_{Σ} изменяет и представление об условии безвредности смесей при их нормировании.

Как отмечает Р. В. Малов, это условие в настоящее время формулируется следующим образом:

$$\sum_{i=1}^n \frac{C_i}{\text{ПДК}_i} \leq 1.$$

И отсюда действительно следует, что «безвредная смесь» может «находиться в таком критическом состоянии, когда любая, сколь угодно малая добавка к ней любого из ядовитых компонентов... делает ее токсичной».

На самом же деле всё выглядит несколько иначе: токсичность смеси теоретически возрастает значительно медленнее, чем увеличивается число компонентов. При этом имеют значение и те уровни токсичности, которым соответствуют компоненты смеси. Если число ингредиентов смеси достаточно велико и часть из них находится на высоком уровне токсичности, то незначительное увеличение дозы какого-либо вещества или добавление нового практически не изменят результирующего эффекта.

Так, если взять сочетание $CL_{16} + CL_{16} + CL_{16} + CL_{84}$, то ожидаемый суммарный эффект будет равен CL_{84} . Добавление еще одного вещества на уровне CL_{16} изменит суммарный эффект всего на 1% (P_{Σ} станет 92%).

Рассмотрим некоторые примеры, иллюстрирующие эффективность применения формулы.

В. В. Кустов и соавт. приводят результаты опытов М. А. Ахматовой по изучению комбинированного действия бензола и толуола, толуола и ксилола, бензола и ксилола (табл. 1). Они считают, что в представленных сочетаниях обнаружено явление суммирования, тогда как во всех этих случаях совместное действие ядов более аддитивного (за исключением сочетания DL_{84} толуола и DL_{50} ксилола, в котором эффект менее аддитивного). Это хорошо видно при сопоставлении результатов опытов со значениями P_{Σ} . Экспериментальное изучение комбинированного действия 1,2-дихлорпропана (1,2-ДХПана) и 1,3-дихлорпропана (1,3-ДХПена) в острых и хронических опытах, проведенное

Таблица 1

Комбинированное действие ароматических углеводов

Бензол	Толуол	Ксилол	% смертности в опыте	P_{Σ}
CL_{16}	CL_{16}	—	40	29
CL_{16}	CL_{50}	—	70	58
CL_{50}	CL_{50}	—	100	75
CL_{16}	CL_{84}	—	100	86
CL_{84}	CL_{16}	—	100	86
—	CL_{16}	CL_{84}	100	86
DL_{84}	—	DL_{16}	100	86
—	DL_{84}	DL_{50}	80	92
—	DL_{50}	DL_{16}	80	58
—	DL_{50}	DL_{50}	100	75

Таблица 2

Комбинированное действие 1,3-ДХПена и 1,2-ДХПана в острых опытах

1,3-ДХПена	1,2-ДХПена	% от DL_{100}			% смертности в опыте	% смертности		P_{Σ}
		1,3-ДХПена	1,2-ДХПана	сумма		1,3-ДХПена	1,2-ДХПана	
210	960	70	40	110	90	72	78	
90	1920	30	80	110	100	30	76	
210	720	70	30	100	90	72	73	
180	960	60	40	100	100	65	73	
150	1200	50	50	100	100	56	72	
120	1440	40	60	100	90	44	71	
90	1680	30	70	100	90	30	71	
180	480	60	20	80	90	65	65	
120	960	40	40	80	90	44	56	
60	1440	20	60	80	60	12	54	
150	240	50	10	60	50	56	56	
30	1200	10	50	60	60	0	36	
90	480	30	20	50	50	30	30	
60	720	20	30	50	60	12	16	
60	240	20	10	30	0	12	12	
30	480	10	20	30	10	0	0	

Б. Я. Экштатом и соавт. (19776), позволило прийти к заключению о том, что в острых опытах отмечается суммация эффектов по методу Леве, а в хронических — потенцирование.

С согласия авторов этой работы были пересмотрены результаты острых опытов с использованием расчета DL_p по методу Janke и соавт., а также вычисления P_{Σ} . Данные приведены в табл. 2.

Как следует из табл. 2, расчет P_{Σ} показывает, что совместное действие изучаемых ядов в острых опытах проявляется эффектом выше аддитивного. Аналогичная зависимость обнаружена авторами данной работы и в хронических опытах.

Справедливость оценки совместного действия 1,3-ДХПена и 1,2-ДХПана с помощью расчета P_{Σ} косвенно подтверждает и статистическая обработка результатов опытов (критерий χ^2).

Действительно, если совместное действие изучаемых ядов осуществляется по типу суммирования, то частота предполагаемых смертельных исходов по значениям DL_p для каждого компонента смеси не должна существенно отличаться от наблюдаемой в эксперименте. Величина χ^2 в данном случае равна 5,49. Это больше граничного значения $\chi_{0,05}^2 = 3,84$, что позволяет отвергнуть гипотезу о равенстве предполагаемых и фактических смертельных исходов, а значит и предположение о суммации эффектов.

Таким образом, можно считать, что характер совместного действия 1,2-ДХПана и 1,3-ДХПена остается постоянным на различных уровнях токсичности.

Из рассмотренных примеров видно, что использование расчета и связанных с этим особенностей оценки совместного действия ядов во многих случаях может существенно изменить наши представления о комбинированном (и комплексном) действии химических веществ.

ЛИТЕРАТУРА

- Беленький М. Л.* Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963.
- Брускин З. З.* — Гиг. и сан., 1978, № 7, с. 49—54.
- Количественная токсикология. Голубев А. А., Люблина Е. И., Толоконцев Н. А., и др. Л., 1973.
- Копанев В. А., Ударцева О. П.* — В кн.: Гигиенические аспекты охраны внешней среды и оздоровления условий труда при развитии крупных промышленных комплексов в Сибири. М., 1977, с. 168—169.
- Курляндский Б. А., Стовбур Н. Н., Духовная А. И.* — Гиг. и сан., 1978, № 8, с. 51—55.
- Кустов В. В., Тиунов Л. А., Васильев Г. А.* Комбинированное действие промышленных ядов. М., 1975.

- Малов Р. В.* — Гиг. и сан., 1978, № 5, с. 114—115.
- Экштат Б. Я., Гинзбург Э. Х., Копанев В. А.* — В кн.: Гигиена труда и профилактика профессиональных заболеваний рабочих угольной и химической промышленности Сибири. М., 1977 а, с. 111—115.
- Экштат Б. Я., Федянина В. Н., Павленко М. Н.* — В кн.: Гигиенические аспекты охраны внешней среды и оздоровления условий труда при развитии крупных промышленных комплексов в Сибири. М., 1977б, с. 45—47.
- Janaki J. K. et al.* — *Biometr. Z.*, 1976, Bd 18, S. 205—215.

Поступила 31/VII 1979 г.