

С. В. Сперанский

ПАСПОРТ ПОКАЗАТЕЛЯ

Новосибирский научно-исследовательский санитарный институт

Важной задачей гигиенических исследований является поиск количественных критериев избирательности токсических эффектов веществ.

Для изучения нами была подобрана следующая группа эталонных веществ: четыреххлористый углерод, диоксан, ацетон, диэтиламин, анилин, бензол, бромфос, этилхлоргидрин, сулема. Этот набор позволил для выделенных нами типов избирательных эффектов иметь 3—4 градации их выраженности (от максимальной до минимальной).

Вещества вводили белым мышам однократно внутрибрюшинно в водных или масляных растворах. Действие веществ испытывали в широком диапазоне доз (в долях LD_{50}) с двукратным шагом. Отдельные показатели (а иногда группы по 2—3 показателя) определяли динамически в нескольких временных точках после введения ядов. Важнейшим этапом исследования было нахождение для каждого показателя пороговых доз и сравнение их для эталонных веществ.

Применительно к 5 обобщенным типам избирательности (поражения печени, почек, нервной и сердечно-сосудистой систем и системы крови) удалось найти такие показатели (или их группы), по которым соизмерение порогов для эталонных веществ правильно отражало выраженность данного типа избирательного поражения органов (систем). Для веществ, преимущественно поражающих данную систему, пороги были наименьшими (независимо от конкретного механизма), для их антиподов — наибольшими, а промежуточные вещества занимали подобающее им промежуточное положение. При этом разрыв между крайними представителями «оси» каждый раз составлял не менее 5 двукратных шагов, что позволяло надежно выделить 4 градации каждого типа избирательности. Такой подход для оценки самих показателей обусловил новое измерение. Тот показатель лучше (при прочих равных условиях), который на данном этапе нашего знания более надежно отражает выраженность квалифицируемого им типа избирательного действия.

Применяя на белых мышах бромсульфалеиновую пробу (в нашей модификации), мы получили отличие порогов для крайних представителей группы веществ по выраженности избирательного поражения печени в 32 раза (5 двукратных шагов; пороги определяли в долях LD_{50}). Этот результат был оценен как удовлетворительный, и построена соответствующая классификационная шкала. Однако в дальнейшем была испытан другой показатель — длительность гексеналового сна. На этот раз разрыв составил 11 двукратных шагов (в 2048 раз). Ясно, что второму по-

казателю отдано предпочтение перед первым. В поисках количественных критериев избирательности нейрогенного действия ядов для группы эталонных веществ определили пороги по 4 показателям: суммационно-пороговому показателю (СПП), мышечной силе (МС), двигательной активности (ДА) и показателю краткосрочной памяти (КП). В долях LD_{50} все эти пороги оказались неинформативными. Тогда мы предположили, что для оценки нейрогенных эффектов важно изменить точку отсчета и сравнивать пороги «нервных» показателей не с LD_{50} , а с порогом неспецифической реакции организма. Был разработан метод фракционного голодания и доказана его неспецифичность. Наше предположение оправдалось: 2 из 4 показателей (СПП и МС) «заработали» после изменения точки отсчета, причем отличие порогов для крайних представителей нейрогенной оси составило 7 шагов (в 128 раз). При этом оказалось целесообразным всегда ориентироваться на среднее геометрическое от порогов по СПП и МС (эти величины были близки и уточняли друг друга).

Избирательность поражения почек оценивали по содержанию в моче ионов Na и K хлоридов в сочетании с водной нагрузкой. Абсолютная чувствительность этих показателей оказалась очень низкой. Тем не менее, применяя принцип регистрации изменений по любому из них (т. е. считая действующей дозу, изменяющую хотя бы один из показателей, или уровень корреляции между любой парой показателей), удалось получить удовлетворительные результаты: пороги для крайних представителей отличались на 5 двукратных шагов (в 32 раза).

Эти примеры показывают, с одной стороны, универсальность подхода, с другой — его гибкость. Единой рекомендации, как и в каких сочетаниях необходимо определять показатели, чтобы они давали искомую информацию, не существует. Это в каждом случае выясняется экспериментально. Иногда оказывается достаточным соизмерение порогов по единственному показателю с LD_{50} , но и тут экспериментатор сталкивается с необходимостью приспособления методики к поставленной цели, ее модификации — в противном случае она не работает. Иногда необходимы новые методические разработки и лишь в сочетании с ними, при соизмерении между собой качественно различных порогов находится искомая мера избирательности. Иногда требуется параллельное определение на тех же животных нескольких показателей, образующих нераздельную совокупность. Бывает, что основное внимание следует обратить на подбор адекватной функциональной нагрузки. Так было в исследованиях с оценкой избирательности поражения сердечно-сосудистой системы по из-

менению ЭКГ, когда из ряда испытанных нагрузок была в конечном итоге отобрана одна — питуитрином, притом в строго определенной, экспериментально подобранной дозе.

Итак, на современном этапе развития токсикологии, характеризуя конкретный показатель, уже нельзя довольствоваться простой констатацией факта, что он изменяется при интоксикации, или даже что он изменяется на низких уровнях токсического воздействия. Необходимо четкое описание условий, при которых из данного показателя можно извлечь количественную информацию об особенностях токсического действия: об избирательности эффектов, широте зоны действия, кумуляции по характеристике следового процесса на уровне адапционных реакций организма. Каждый показатель должен быть привязан к определенному параметру токсикометрии; такую привязку мы предлагаем назвать паспортом показателя. Паспортизация показателей является актуальнейшей задачей токсикологии.

В дальнейшем можно будет перейти от обобщенных характеристик избирательности к все более дробным, например, установив высокую степень избирательного поражения печени, перейти к вопросу, какая из функций этого органа преимущественно страдает.

Несомненно также, что критерии избирательности могут (и должны) разрабатываться на других видах лабораторных животных, кроме мышей. По-видимому, для оценки разных типов действия (особенно дробных) оптимальными окажутся различные виды животных.

До сих пор при оценке моделей ведущим было стремление установить корреляции между параметрами, получаемыми в модельном опыте, и гигиеническими нормативами (например, ПДК в воздухе производственных помещений). При этом надежность моделей определялась двумя крите-

риями: жесткостью корреляции и числом вариант (точнее пар), на которых она прослежена.

Несомненно, что на определенном этапе развития токсикологического моделирования этот путь был плодотворен. Он оправдал себя в ходе разработки и совершенствования расчетных методов определения токсичности по физико-химическим константам. Он же продемонстрировал высокую информативность митохондриального теста. Нельзя, однако, забывать, что возможности такого приема принципиально ограничены. Эта ограниченность связана с нестабильностью условий нормирования различных веществ. Попытки путем улучшения моделей добиться корреляций еще лучших, чем уже достигнуты, можно уподобить стремлению произвести скрупулезно точное взвешивание на заведомо неточных весах. Между тем существует и иной путь привязки моделей, как нам кажется, более надежный, особенно в случае его тщательной разработки и согласования между исследователями. Речь идет об использовании эталонных веществ как предшественников всей совокупности факторов химической этиологии. Ясно, что количество их должно постепенно увеличиваться по мере все большего дифференцирования типов токсических эффектов. Однако число интересующих токсиколога измерений токсического действия, дающих достаточно полную характеристику яда и получающих адекватное отражение в наборе моделей, не должно быть очень большим.

Таким образом, центральными задачами на настоящем этапе развития токсикологии (исключая проблему отдаленных последствий действия ядов) являются паспортизация показателей и формирование на основе частных работ единого универсального комплекса моделей, призванного заменить на более высоком уровне действующие ведомственные инструкции по экспериментальному обоснованию гигиенических нормативов.