

В качестве иллюстрации можно привести данные по изучению токсического действия на крыс четыреххлористого углерода в подостром 24-дневном эксперименте. Оценка проводилась в середине и в конце опыта по суммарным изменениям четырех показателей (вес тела, СПП, АЛТ и содержание ионов натрия в сыворотке крови) в единицах вероятности эффекта действия.

В результате оказалось, что величина  $ED_{50}$  в конце опыта изменилась по сравнению с этой же величиной на 12-й день затравок в 2 раза (0,0066 мг/кг и 0,0120 мг/кг), тогда как  $ED_0$  осталась неизменной и равной 0,0009 мг/кг. Этого и следовало ожидать, если предположить, что рассчитанная из экспериментальных данных нулевая эффективная доза соответствует максимально переносимой популяционной дозе.

Таким образом, поиск путей преодоления ограниченности возможностей биологического эксперимента посредством разумного сочетания расчетных и экспериментально выявленных параметров является перспективным направлением исследований в области токсикометрии. Этим исследованиям в нашей лаборатории сейчас уделяется большое внимание.

## О СООТНОШЕНИИ РАСЧЕТНЫХ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ВЫЯВЛЕННЫХ ПАРАМЕТРОВ ТОКСИЧНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

В. А. Копанев

Успешное развитие токсикологии в решающей степени зависит от логичного сочетания экспериментальных исследований с расчетным прогнозированием токсичности. Известные в настоящее время расчетные параметры являются результатом обобщения десятков и сотен экспериментальных наблюдений. (Г. И. Сидоренко, Г. Н. Красовский и З. И. Жолдакова, 1979). В связи с этим резко повышаются требования к качеству тех параметров токсичности, которые определяются непосредственно в эксперименте. Эти величины можно назвать «опорными точками» токсикометрии. Основное значение имеют две опорные точки:  $ED_{50}$  и порог действия.

Попытки придать  $ED_{50}$  значение порогового уровня не очень убедительны. Действительно, можно ли считать уровень  $LD_{50}$  порогом смертельного эффекта? Очевидно, нет!

В то же время этот уровень эффекта ( $ED_{50}$ ) может быть четко выявлен в эксперименте и в этом его важное значение как опорной точки. Разработка подходов к вероятностной оценке эффекта действия ядов (Б. Я. Экштат, Э. Х. Гинзбург и В. А. Копанев, 1977) позволила в полной мере реализовать потенцию этого параметра, так как стало возможным его применение на уровнях токсичности ниже смертельных, без перевода градуированных показателей в альтернативные.

Однако в достоинствах этого параметра скрыты и его недостатки. Главный из них — его высокая точность. Оценивая по этому параметру токсический эффект, мы одновременно оцениваем и влияние приводящих (неконтролируемых) фак-

торов. Как указывают И. В. Санюцкий и И. П. Уланова (1975), токсический эффект в зависимости от условий эксперимента может изменяться в 2—3 раза. Г. И. Сидоренко с соавторами (1979) говорят в этой связи о возможности даже 8-кратной ошибки.

Таким образом, величина  $ED_{50}$ , легко определяемая и точно оценивающая результаты эксперимента, не является достаточно надежным параметром для непосредственного перехода от него к ПДК.

Это подтверждается и опытом исследователей, разрабатывающих формулы для расчета ОБУВ и ПДК (Е. И. Люблина и др., 1978; С. Д. Заугольников и др., 1978).

Другой важный параметр — порог токсического действия. Однако, его экспериментальное определение представляется задачей очень трудной по многим причинам.

Основная, на наш взгляд, состоит в том, что на низких уровнях воздействия «сумма побочных факторов играет более существенную роль, чем кратковременное минимальное по интенсивности химическое воздействие» (И. В. Санюцкий и В. Н. Фоменко, 1979). Образно говоря, пороги токсического действия «тонут в болоте» ответных реакций организма на воздействие неконтролируемых факторов. Это позволяет думать о принципиальной невозможности прямого определения порогов действия в эксперименте. Теоретическое обоснование данного положения приведено Н. А. Толоконцевым (1973): при неограниченном увеличении числа животных в опыте  $LD_0$  стремится к нулю.

В то же время, пороговость действия любых вредных факторов, и, в особенности, химических, также доказывается теоретически. Более того, концепция пороговости является основным принципом для установления ПДК. Справедливость этой концепции косвенно подтверждается многими экспериментальными исследованиями (И. В. Санюцкий и И. П. Уланова, 1975).

Все изложенное выше позволяет сделать следующее заключение: параметр токсического действия, точно и легко определяемый ( $ED_{50}$ ), недостаточно надежен для установления ПДК, а необходимый для этого параметр (порог действия) не может быть просто и с достаточной точностью определен в эксперименте.

Разрешение этой проблемы является одной из самых актуальных задач теоретической токсикологии.

В настоящее время общепризнано, что путь к решению лежит через изучение зависимости «доза-эффект». Здесь существенно важными, на наш взгляд, являются два момента:

1. Выбор формы зависимости «доза-эффект»;

2. Решение вопроса о пропорциях в соотношении расчетных и экспериментально выявленных токсикологических параметров.

Мы отдаем предпочтение экспоненциальной зависимости эффекта от дозы перед кривой нормального распределения, так как первая хорошо согласуется с принципом пороговости токсического эффекта и «законом начального объема» (Wilder, 1962), который указывает, что чем выше активность функции, тем слабее она стимулируется или угнетается. Функция нормального распределения (S-образные кривые) этими достоинствами не обладает, ограничиваясь, в основном, отражением биологической вариабельности. Кроме того, феноменологический принцип выбора кривой не отвергает экспоненциальную зависимость, так как экспериментальные данные в большинстве случаев одинаково хорошо аппроксимируются функцией нормального распределения, экспонентой и гиперболой (Н. В. Лазарев, 1963, Н. А. Толоконцев и другие, 1976).

В качестве конкретного математического аппарата мы используем модель, предложенную И. Янку, К. Звара и Х. М. Фаргалли (1975):

$$F(D_i) = 1 - \exp \left[ -\frac{D_i - D_0}{\sigma} \right]$$

Не детализируя модели, отметим, что в данном случае уровень  $ED_0$  имеет четкое количественное выражение и смысл максимально переносимой популяционной дозы, что хорошо согласуется с понятием порога токсического действия.

Что же касается второго момента, то здесь мы придерживаемся той точки зрения, что «измеряемые в опыте величины редко являются целью исследования; как правило, они служат для вычисления каких-то других величин, которые и будут представлять собой «выходные данные» работы» (В. Ю. Урбах, 1962). Измерять следует то, что можно измерить, и поэтому проводить исследования целесообразно на уровнях воздействия, дающих четкий токсический эффект. Пороговые дозы при этом не определяются экспериментально, а рассчитываются в соответствии с моделью, о которой говорилось ранее.