
ОЦЕНКА ВЕРОЯТНОСТИ ЭФФЕКТА ДЕЙСТВИЯ ЯДОВ ПО СОВОКУПНОСТИ ТЕСТОВ

Б. Я. Экштат, Э. Х. Гинзбург, В. А. Копанев

В настоящем сообщении приводятся результаты оценки вероятности наличия действия яда по группе тестов с учетом имеющихся между ними корреляций. Последнее позволяет определить дополнительную информацию при измерении каждого нового признака. Так, если корреляция между двумя признаками равна единице, то измерение второго признака ничего не добавит к той информации, которую мы уже имеем.

Для проверки гипотезы о наличии эффекта используется критерий D^2 Махаланобиса.

Данный статистический метод был применен для анализа результатов опытов с гидразин-гидратом (ГГ) и четыреххлористым углеродом (CCl_4).

Опыты с ГГ оценивались по трем тестам: вес животных, количество эритроцитов в крови и содержание уробилина в моче — измеренных через 1, 3 и 5 месяцев после начала затравок. Затравки морских свинок производились внутрижелудочно, ежедневно в дозах 0,005, 0,05 и 0,5 мг/кг.

В опытах с CCl_4 белые крысы-самки подвергались воздействию яда в дозах 4, 8, 15, 31, 62, 124, 243, 483 мг/кг (недействующая доза в хроническом опыте — 0,015 мг/кг). Затравки проводились внутрижелудочно в течение 27 дней. Измерение показателей (вес животных, СПП, активность фермента АЛТ и количество Na^+ в сыворотке крови) осуществлялось через 12 дней (1) после начала затравок и в конце опыта (2).

Контрольные измерения проводились в те же сроки и использовались для аддитивных поправок на неконтролируемые изменения признаков, а также для сравнения с опытными группами.

Вероятность эффекта действия по каждой дозе ядов рассчитывалась отдельно для каждого срока наблюдения (t_1 ; t_2 ; t_3), а также для всех сроков в совокупности ($t_1+t_2+t_3$). В последнем случае число тестов увеличивалось во столько раз, сколько сроков наблюдений объединялось, т. е. каждое последующее измерение одного признака оценивалось как новый тест.

Вычисления проводились на ЭВМ БЭСМ-6 ВЦ СОАН СССР.

Результаты анализа по опыту с ГГ (величина D^2) представлены на рис. 1.

Вероятность наличия действия для всех сроков наблюдения (1, 3, 5 и 1+3+5) по всем дозам больше 0,995. При обычной же форме сравнения (t — критерий Стьюдента) только одну дозу, максимальную, можно признать действующей.

Зависимость «доза — вероятность эффекта» во все сроки близка к прямолинейной. Особенно четко это выражено в том случае, когда оцениваются все сроки в совокупности (1+3+5), при этом большей дозе соответствует большая вероятность действия.

Для первого месяца интоксикации величина D^2 максимальная у наименьшей дозы, для пятого — у наибольшей, что противоречит современному представлению о том, что эффект

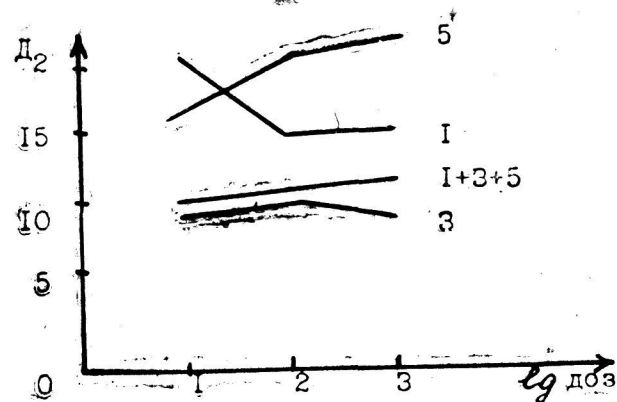


Рис. 1. Зависимость «Доза — вероятность эффекта» для гидразин-гидрата. 1, 3, 5, и 1+3+5 — сроки наблюдения.

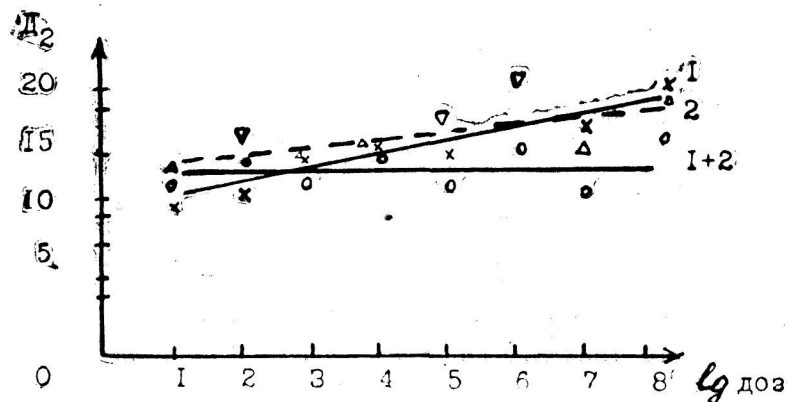


Рис. 2. Зависимость «доза — вероятность эффекта» для четыреххлористого углерода.

1, 2 и 1+2 — сроки наблюдения. Линия 1 — Δ , линия 2 — \times , линия 3 — \circ .

большой дозы проявляется быстрее. Это можно объяснить либо чисто выборочной ошибкой, либо тем, что измерения показателей производились без учета времени, необходимого для развития максимальных изменений по каждому тесту.

Результаты оценки информативности отдельных тестов показали следующее:

1. Изменение веса животных является самым информативным показателем. Именно он обеспечивает высокую вероятность наличия действия ГГ во всех дозах для всех сроков наблюдения. При анализе с помощью t — критерия по этому показателю ни в одном случае не выявлен эффект.

2. Изменения количества эритроцитов являются высокоинформативными ($P=0,95$) только в случае анализа по всем срокам вместе для наименьшей дозы. При анализе с помощью t — критерия изменений не обнаружено.

3. Учет изменений содержания уробилина в моче оказался высокоинформативным в двух случаях (через 3 месяца и в ситуации 1+3+5) для средней дозы. При обычной форме анализа изменения этого показателя обнаружены при действии максимальной дозы в течение всего опыта.

Таким образом, анализ информативности отдельных тестов по предложенному методу привел к заключениям, существенно отличным от тех, которые можно сделать при обычной форме обсуждения результатов.

Результаты многомерного анализа по опытам с CCl_4 представлены на рис. 2.

Вероятность эффекта во все сроки наблюдения для всех доз больше 0,995.

Зависимость «доза—вероятность эффекта» при выражении доз в виде их логарифмов хорошо аппроксимируется прямой линией, причем с увеличением дозы вероятность эффекта увеличивается.

Результаты оценки информативности отдельных тестов показали следующее:

1. Наиболее информативным признаком оказался вес животных. Это относится ко всем срокам наблюдения (1, 2 и 1+2) по всем дозам.

2. Изменения содержания АЛТ в сыворотке крови высокоинформативны в первый срок наблюдения и при анализе 1+2. Во второй срок этот показатель высокоинформативен в диапазоне доз от 62 мг/кг до 483 мг/кг.

3. Изменения количества Na в сыворотке крови стали информативны только в конце опыта. По всем дозам $P>0,995$.

4. Наименее информативным оказался СПП, что, по нашему мнению, можно объяснить высокой подвижностью этого показателя. Наши измерения легко могли не совпасть во времени с периодами изменений СПП.

Таким образом, в обоих опытах наиболее информативным признаком оказался вес животных. Более специфичные к действию яда признаки вопреки ожиданию показали малую дополнительную информативность.

Заключение

1. Предложен метод объективной оценки зависимости «доза — вероятность эффекта действия яда» по совокупности функционально коррелирующих признаков.

2. Данный метод позволяет:

а) проводить вероятностную оценку относительной информативности дополнительно измеренных признаков;

б) определять изозффективные по вероятности дозы ядов при условии одинаковости тестов и сроков наблюдения. Это особенно важно при оценке комбинированного действия ядов.

3. Применение предложенного способа многомерного анализа для обработки результатов опытов с гидразин-гидратом показало его высокую чувствительность.

4. В наших опытах вес животных проявил себя как признак с наибольшей дополнительной информативностью.

ОБ ОПРЕДЕЛЕНИИ ГЕКСАМЕТИЛЕНДИИЗОЦИАНАТА В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ

Е. Н. Помазова, Н. Ф. Волохова

В известной нам литературе методов определения гексаметилендиизоцианата в атмосферном воздухе нет. А. Е. Тубиной разработан метод определения этого вещества в воздухе производственных помещений (Е. А. Перегуд, Е. В. Гернет), основанный на образовании в результате взаимодействия гексаметилендиизоцианата с ароматическими аминами и нитритом натрия раствора, окрашенного в желто-коричневый цвет. Содержание вещества устанавливают колориметрически по стандартной шкале. Определяемый минимум составляет