

С. В. Сперанский

г. Новосибирск

СОДЕРЖАНИЕ  
И ПЕРСПЕКТИВЫ ОБЪЕМНОЙ ТОКСИКОМЕТРИИ \**Сообщение*

Для осуществления намеченной программы мы подобрали группу эталонных веществ, позволяющих для каждого из пяти выделенных нами типов избирательных эффектов иметь несколько градаций их выраженности: от максимальной до минимальной (по надежным литературным данным).

О виде животных, способе введения и дозирования веществ, а также об условиях опытов и принципов оценки экспериментальных данных мы уже писали в первом сообщении. Важнейшим элементом исследования было нахождение по каждому показателю пороговых доз и сравнение их для эталонных веществ.

Что дал упомянутый подход для решения поставленной задачи? Ответим: применительно к пяти обобщенным типам избирательности задача была решена. Во всех случаях удалось найти такие показатели (или группы показателей), по которым соизмерение порогов для эталонных веществ правильно отражало выраженность данного типа избирательного поражения органов (систем), т. е. 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» всякий раз составлял не менее (а в ряде случаев — более) пяти двукратных шагов, что позволяло надежно выделить четыре градации данного типа избирательности [1, 6, 7].

А что дал подход для оценки самих показателей? Ответим: 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 бромсульфалениновую пробу (в нашей модификации), мы получили отличие порогов для крайних представителей «оси» по выраженности избирательного поражения печени в 32 раза

\* Сообщение 1 см. «Бюллетень СО АМН СССР», 1982, № 5.

(5 двукратных шагов). Этот результат был оценен как удовлетворительный, и была построена соответствующая квалификационная школа. Однако в дальнейшем мы испытали другой показатель — длительность гексеналового сна. На этот раз разрыв составил 11 двукратных шагов (в 2048 раз). Ясно, что второму показателю было отдано предпочтение перед первым.

Другой пример. В поисках количественных критериев избирательности нейрогенного действия ядов мы для группы эталонных веществ определили пороги по четырем показателям: СПП, мышечной силе (МС), двигательной активности (ДА) и показателю краткосрочной памяти (КП). В шагах от ЛД<sub>50</sub> все эти пороги оказались неинформативными. Тогда мы предположили, что для оценки нейрогенных эффектов важно изменить точку отсчета и сравнивать пороги «нервных» показателей не с ЛД<sub>50</sub>, а с порогом неспецифической реакции организма. Был разработан метод фракционного голодания и доказана его неспецифичность. На первых испытанных эталонных веществах наше предположение оправдалось: два из четырех показателей (СПП и МС) «заработали» после изменения точки отсчета, причем отличие порогов для крайних представителей нейрогенной «оси» составило 7 шагов (в 128 раз).

Два других «нервных» показателя (ДА и КП) и при соизмерении с порогами неспецифического действия не отразили заданного эталонными веществами соотношения выраженности нейрогенных эффектов. Было решено, что на данном этапе их следует исключить из разрабатываемой схемы исследования.

Расширение круга эталонных веществ позволило дополнительно уточнить критерий избирательности нейрогенного действия, включив в него в качестве компонентов обе точки отсчета — и Lim<sub>инт</sub>, и ЛД<sub>50</sub>.

Третий пример. Избирательность поражения почек мы оценивали по содержанию в моче ионов Na, K и 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, все равно какой, или уровень корреляции между любой парой показателей), удалось получить удовлетворительное зеркало заданной эталонными веществами «оси»: пороги для крайних представителей отличались на пять двукратных шагов, т. е. в 32 раза (данные И. П. Платоновой).

Четвертый пример. Для оценки избирательности действия ядов на кровь мы определили три показателя: содержание гемоглобина в крови, число лейкоцитов и протромбиновое время. При этом оказалось, что наилучшим образом коррелирует с заданной эталонными веществами выраженностью избирательного поражения крови не порог по какому-либо одному из этих показателей и не порог по любому (наиболее чувствительному в данном случае) показателю, а сумма порогов по всем трем показателям в шагах от ЛД<sub>50</sub>, которую мы обозначили как ИП<sub>кр</sub> (интегральный показатель крови).

Эти примеры мы привели, чтобы показать универсальность подхода и его гибкость. Единого рецепта (как, в каких сочетаниях необходимо определять показатели, чтобы они давали искомую информацию) не существует. Вопрос в каждом случае выясняется экспериментально. Иногда оказывается достаточным соизмерение порогов по единственному показателю с ЛД<sub>50</sub> (первый пример), но и тут экспериментатор сталкивается с необходимостью приспособления методики к поставленной цели, ее модификации, в противном случае она не работает. Иногда насущно требуются принципиально новые методические разработки, и лишь в сочетании с ними, при соизмерении между собой качественно различных порогов, находится искомая мера избирательности (второй пример). Иногда требуется параллельное определение на тех же живот-

ных нескольких показателей, образующих нераздельную совокупность (третий пример). Иногда пороги по нескольким показателям интегрируются в некий производный показатель, и именно он отражает выраженность данного типа избирательности (четвертый пример). Наконец, бывает так, что основное внимание следует обратить на подбор адекватной функциональной нагрузки. Так было в наших исследованиях с оценкой избирательности поражения сердечно-сосудистой системы по изменению показателей ЭКГ, когда из ряда испытанных нагрузок была в конечном счете отобрана одна — питуитрином, притом в строго определенной, экспериментально подобранной дозе (данные В. А. Иштыкова).

Разработанный нами набор моделей, позволяющих количественно оценивать избирательность действия ядов по пяти обобщенным, грубо выделенным типам токсических эффектов, действительно требует рассмотрения его с двух точек зрения.

С одной стороны, он представляет собой некую «вещь в себе», готовую схему опытов, которую уже сегодня можно рекомендовать к употреблению. Для многих вновь вводимых в промышленность веществ (по-видимому, для подавляющего большинства) такая схема в совокупности с ускоренным определением ПДК<sub>рв</sub>, о котором говорилось выше, может уже сейчас заменить оценку так называемого «общетоксического» действия, которое до сих пор осуществлялось в результате проведения «полной» программы исследований, включающей хронический эксперимент. Необходимо подчеркнуть при этом, что токсикологическая информация, получаемая путем применения схемы объемной токсиметрии, будет более точной, определенной, сопоставимой для разных веществ, чем та, которую мы имеем «на выходе» типичных, наиболее широко распространенных работ по гигиеническому нормированию, в которых итог обсуждения сводится к утверждению, что одна из двух или трех испытанных в хроническом опыте концентраций с десятикратным шагом может быть определена как пороговая. К этому добавляется условная и в значительной степени субъективная квалификация «преимущества» поражения основных систем организма, причем нередко оказывается, что «преимущественно» поражаются практически все основные системы. Такой вывод вытекает из большого числа определяемых показателей, большого разрыва между дозами и отсутствия сколько-нибудь надежных ориентиров для суждения о приоритетности одних сдвигов по сравнению с другими. Действительное выяснение характера действия вещества получается, как правило, в результате работ ряда авторов и привлечения клинических данных, но этот процесс затягивается подчас на целые десятилетия и осуществляется лишь для сравнительно немногих веществ.

Однако возможностью непосредственного применения значение разработанной схемы не исчерпывается. Ее следует рассматривать как прообраз будущей, значительно более детализированной системы моделей, совокупное применение которых позволит стремительно продвигаться по «древу решений» вплоть до выяснения конкретного, «интимного» механизма действия яда. Создание такой системы, безусловно, — цель отдаленная. Однако ее принципиальная осуществимость не вызывает у нас сомнений. На ее создание должны быть направлены усилия токсикологов, освободившихся от обязательного воспроизведения «натурных» условий.

Оценка избирательности действия на основные системы может быть уподоблена первой букве, по которой отыскивается в словаре необходимое слово. За первой буквой должна следовать вторая, третья и т. д., пока все слово не будет прочтено. Путь к этому открыт, он заключается в последовательной паспортизации определяемых показателей. Расшифруем, что мы понимаем под этим словом.

Подобрав, например, группу эталонных веществ с высокой степенью избирательности действия на печень, но при этом с разными подтипами поражений этого полифункционального органа, можно будет для каждого подтипа выстроить «ось» веществ по убыванию эффекта аналогично тому, как это было сделано нами для грубо выделенных типов токсического действия. Далее следует искать показатель (или показатели), по влиянию на который (которые) пороги (соотнесенные либо с ЛД<sub>50</sub>, либо с порогом по действию на длительность гексеналового сна, либо с какой-либо иной, неизвестной еще точкой отчета) дадут адекватную картину выраженности данного подтипа избирательного действия. Когда этот результат достигнут, соответствующий показатель паспортизован.

Нами даны первые примеры паспортизации показателей, свидетельствующие о перспективности этого подхода и в то же время о невозможности достигнуть успеха раз и навсегда определенным стандартным способом. Стандарты будут в итоге, однако поиск каждого из них сугубо индивидуален.

Теперь, наконец, мы можем перейти к обещанной в начале статьи дефиниции.

Итак, под объемной токсикометрией мы подразумеваем:

1. Конкретную, разработанную нами систему биологических моделей, включающую:

а) способ ускоренного определения ПДК<sub>гр</sub> на основе метода фракционного голодания;

б) пять схем количественного определения избирательности действия ядов на нервную и сердечно-сосудистую системы, кровь, печень, почки.

2. Путь биологического моделирования, дальнейшее развитие которого через последовательную паспортизацию показателей может привести к существенному изменению исследовательской работы токсикологов, значительному повышению ее эффективности.

\* \* \*

Токсикология переживает сейчас критический период. Уходит в прошлое требование неперемennого использования при гигиеническом регламентировании данных хронического эксперимента. Конечно, отрицать его важность на определенном этапе накопления информации было бы неверно, хотя этот этап, на наш взгляд, неоправданно затянулся. Общеизвестно, что современные представления о стадиях развития интоксикаций и, в частности, о привыкании, основаны на данных хронических опытов. Однако основной итог гигантской по объему экспериментальной работы с хроническими отравлениями лабораторных животных выражен, как это не парадоксально, в следующем выводе: «ПДК, установленные ускоренными методами по общетоксическому показателю, практически не отличаются от нормативов, установленных по развернутой программе. Это касается в равной степени воздуха рабочей зоны, атмосферного воздуха и воды водоемов» [2\*]. Этот вывод можно переформулировать следующим образом: хронический эксперимент в токсикологии нужен был главным образом для того, чтобы доказать свою ненужность (по крайней мере для целей гигиенического нормирования). Это не относится (пока) к исследованию отдаленных последствий, но в полной мере применимо к общетоксикологическим показателям.

Основоположник отечественной токсикологии Николай Васильевич

\* Отметим, что это обобщение относится к приемам ускоренного нормирования, дающим значительно более низкие коэффициенты корреляции с результатами нормирования по полной программе, чем способ, основанный на применении метода фракционного голодания. При учете этого способа его справедливость возрастает.

Лазарев считал, что постоянное стремление к минимизации усилий для достижения поставленных целей является неременным качеством ученого. Приятно видеть, что в русле этого стремления работают сейчас многие наши токсикологи, включая тех, которых нельзя отнести к числу его учеников. Мы не видим никаких принципиальных препятствий для слияния в единый поток различных направлений биологического моделирования, например, определения токсикометрических параметров по ингибированию дыхания митохондрий [5], оценки показателя «ЕТ<sub>50</sub>», [9, 3], учета характеристик роста клеток в культурах тканей человека [8], экстраполяции зависимостей «время — доза — эффект» [4] и нашей объемной токсикометрии.

Мы верим, что будущее токсикологии — в биологическом моделировании.

## ЛИТЕРАТУРА

### К сообщению 1:

1. Лазарев Н. В. Справочник. Вредные вещества в промышленности. Л., 1977.
2. Саноцкий И. В. Методы определения токсичности и опасности химических веществ (токсикометрия). М., 1970.
3. Саноцкий И. В., Уланова И. П. Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических соединений. М., 1975.
4. Сперанский С. В. Объемная токсикометрия. (Проблемы и метод).— В кн.: Актуальные вопросы промышленной токсикологии, Л., 1970, с. 169—179.
5. Сперанский С. В. Об информационном шуме в эксперименте на животных и возможностях его снижения.— В кн.: Научные основы современных методов гигиенического нормирования химических веществ в окружающей среде. М., 1971, с. 152—158.
6. Сперанский С. В. К проблеме снижения информационного шума в эксперименте на животных.— В кн.: Материалы к итоговой научной конференции ННИСИ за 1968—1969 гг. по вопросам гигиены. Новосибирск, 1970, с. 40—42.
7. Сперанский С. В. Возможные источники ошибок при обработке экспериментальных данных.— В кн.: Гигиена труда и профессиональные заболевания, М., 1974, с. 116—125.
8. Сперанский С. В. Определение суммационно-порогового показателя (СПП) при различных формах токсикологического эксперимента. Методические рекомендации. Новосибирск, 1975, с. 10—14.
9. Сперанский С. В. Приемы для предотвращения ошибочных заключений при оценке токсических эффектов.— В кн.: Гигиена и санитария, 1976, № 12, с. 67—70.
10. Сперанский С. В. Паспорт показателя.— В кн.: Гигиена и санитария, 1981, № 9, с. 73—74.
11. Сперанский С. В. Способ ускоренного нормирования веществ в воздухе рабочей зоны.— В кн.: Гигиенические аспекты охраны внешней среды при строительстве территориально-промышленных комплексов в Сибири. М., 1981, с. 57—61.
12. Шефтель В. О., Сова Р. Е. Критерий надежности как функция биологической значимости и вариабельности признака.— В кн.: Применение математических методов для оценки и прогнозирования реальной опасности накопления пестицидов во внешней среде. Киев, 1976, с. 37.

### К сообщению 2:

1. Иштыков В. А., Сперанский С. В. К определению порогов токсического действия на сердечно-сосудистую систему.— В кн.: Гигиена и профессиональные заболевания. М., 1974, с. 50—55.
2. Каган Ю. С., Кацнельсон Б. А. О путях повышения эффективности исследования по гигиенической регламентации редких веществ.— Гигиена и санитария, 1979, № 3, с. 8—11.
3. Красовский Г. Н., Егорова Н. А., Жолдакова З. И., Борисова А. И., Прокопенкова Е. А., Хитрова Н. И. Экспресс-экспериментальный метод прогнозирования параметров хронической токсичности по показателю ЕТ<sub>50</sub>.— В кн.: Актуальные вопросы экологической токсикологии. Иваново, 1978, с. 44—46.
4. Пинигин М. А. О некоторых новых подходах к решению актуальных вопросов теории и практики гигиенического нормирования вредных веществ.— Вестник АМН СССР, 1972, № 1, с. 82—86.
5. Ротенберг Ю. С., Сербиновская Н. А. Экспрессное определение параметров токсико-

- метрии новых химических агентов на изолированных митохондриях печени: Методические рекомендации. М., 1977.
6. *Сперанский С. В.* Экспериментальные исследования по объемной токсикометрии.— Гигиена и санитария, 1977, № 9, с. 78—79.
  7. *Сперанский С. В.* Простейший способ оценки гепототропных и нейротропных эффектов в токсикологическом эксперименте.— Гигиена и санитария, 1980, № 7, с. 50—52.
  8. *Шпирт М. В.* Метод количественной токсикологической оценки ядов в культуре клеток человека.— В кн.: Внедрение достижений медицинской науки в практику здравоохранения. М., 1977, т. I, с. 67—68.
  9. *Штабский В. Н.* Экспресс-метод гигиенического нормирования химических веществ.— Гигиена труда и профессиональные заболевания, 1974, № 1, с. 23—28.