

## МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ ТОКСИЧНОСТИ КСЕНОБИОТИКОВ

**В.Г. Башук**

Изучение токсичности химических веществ, научное обоснование профилактических мероприятий по охране здоровья населения являются одной из актуальных задач профилактической токсикологии и гигиены ксенобиотиков.

Для оценки биологической активности ксенобиотиков по их физическим и физико-химическим свойствам широко применяются методы, основанные на поиске статистической корреляции между этими свойствами и биологической активностью. При этом, чаще всего, используется регрессионный анализ, а получаемые при этом уравнения, связывающие структурные показатели с биологической активностью, обычно в литературе именуют корреляционными или регрессионными уравнениями типа структура – активность.

Такая связь может быть определена эмпирическим подбором показателей, исходя из общих соображений, либо на основе некоторых модельных представлений. Примером эмпирического корреляционного уравнения может быть зависимость токсичности химических веществ от их коэффициента распределения в системе масло – вода. Примером модельного подхода в сочетании с эмпирическим может служить метод, разработанный Ханчем [1], в котором используются представления о линейной зависимости свободной энергии изучаемого процесса от физико-химических параметров соединений, которые считаются независимыми переменными. А параметры, согласно Ханчу, определяются свойствами молекулы, зависящими от ее сферических особенностей, электронной структуры и гидрофобности.

В наших исследованиях разработка прогноза острой и хронической токсичности касалась класса ПАВ, которые достаточно изучены нами в разносторонних санитарно-токсикологических экспериментах, насчитывают более 40 соединений, имеют сходное химическое строение, поскольку получены на основе окисей этилена, пропилена и их блоксополимеров. В основу исследований положено предположение об аналогии в механизме биологического действия этой группы веществ, что должно позволить установить параметры токсичности на основании известных нам физико-химических параметров. С этой целью использовался комплексный подход, включающий анализ разнообразных показателей, которые обладают различной степенью влияния на суммарную биологическую активность веществ. Был использован метод многомерного статистического анализа, который позволил определить степень зависимости между показателями острой токсичности (среднесмертельными дозами) и следующими показателями физико-химических свойств: молекулярной массой, удельным весом, растворимостью в органических растворителях и воде, температурой вспышки, вязкостью, коэффициентом распределения метанол/вода, гидроксильным и кислотным числом, степенью ионизации, скоростью окисления веществ, функциональностью, эквивалентной массой разветвленной части молекулы, массовой долей в процентах ОН- групп, стартовым веществом, окисью этилена и пропилена и др. Для достижения поставленных целей некоторые показатели введены нами впервые.

На первоначальном этапе были выделены такие показатели, которые позволили с достаточной точностью прогнозировать среднесмертельные дозы и найти аналитическое выражение, определяющее биологическую активность как функцию информативных параметров. Для этого использовалась пошаговая регрессия и регрессия на главные компоненты, метод экстремальной группировки параметров с последующей регрессией на факторы [2, 3]. Установлено, что экстремальная

группировка параметров и регрессия на главные компоненты дают одинаковые результаты. Это является свидетельством существования и правильного выбора информативных показателей. Для поиска оптимальной регрессии использовался диалог токсиколога с ЭВМ, позволяющий объединить преимущество ЭВМ, которое заключается в скорости обработки числовой информации, с опытом и знаниями специалиста, отбирившего наилучший вариант модели. В процессе определения главных компонентов обнаружено, что 12 параметров описываются четырьмя факторами, а доля дисперсии, объясняемая факторами, составляет 88%. Факторы представляют собой линейные комбинации параметров. Для 12-ти физико-химических параметров были определены конкретные коэффициенты линейных комбинаций, выражающих факторы как функции параметров.

В результате апробации большого числа различных вариантов регрессионных моделей было определено, что наиболее достоверные результаты по статистической и токсикологической значимости получаются при условии исключения из факторного анализа такого показателя, как растворимость веществ в воде. При этом, рекомендовано использовать его в качестве множителя. Это обусловлено тем обстоятельством, что для растворимости соединений найдена логарифмическая, а не линейная зависимость, как и для всех других показателей. Линейный регрессионный анализ и обратное преобразование от фактора к параметрам позволили получить уравнение, в наибольшей степени связывающее среднесмертельную дозу с некоторыми показателями физико-химических характеристик ПАВ, среди которых: растворимость, массовая доля окиси пропилена, массовая доля окиси этилена, температура вспышки, вязкость, кислотное число и функциональность. В конечном результате определены коэффициенты пропорциональности на следующих уровнях:  $K_1 = 0,13$ ;  $K_2 = -0,025$ ;  $K_3 = -3,2 \times 10^{-5}$ ;  $K_4 = 13,94$ ;  $K_5 = 0,015$ , что послужило основой для построения соответствующих математических формул.

Аналогичная модель использовалась для прогноза максимально недействующей дозы хронического токсического действия. В качестве отклика использовались максимально недействующие дозы, обоснованные нами в результате проведения разносторонних и трудоёмких санитарно-токсикологических экспериментов на теплокровных лабораторных животных.

Установлено, что эта модель позволяет прогнозировать степень острой и хронической токсичности химических соединений данного класса на этапах их синтеза и последующей регламентации в воде водных объектов. Кроме того, результаты выполненной работы позволяют также сделать вывод о наличии корреляционной зависимости между степенью биологической активности ПАВ и различными комбинациями их физико-химических параметров.

### *Библиографический список*

1. Дрейпер Дж., Смит Г. Прикладной регрессионный анализ. В 2т. - М.: Финансы и статистика, 1986. - Т.1. - 366 с.; Т.2. - 351 с.
2. Браверман Э.М., Мичник И.Б. Структурные методы обработки эмпирических данных. - М.: Наука, 1983. - 486 с.
3. Hansh C Fukunago J. Chem. Tech. - 1977. - Vol.7. -P. 120-128.