

УДК 519.2:591.044

В.М. Колдаев, Н.А. Варешин

АЛГОРИТМ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДОЗ ВЕЩЕСТВ В ЭКСПЕРИМЕНТАХ ПО КОРРЕКЦИИ ЭФФЕКТОВ ДЕЙСТВИЯ НА ОРГАНИЗМ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Владивостокский государственный медицинский университет

Ключевые слова: коррекция, физический фактор, доза вещества.

В медицинской радиологии, фармакологии и в экспериментальной медицине часто производится подбор веществ для коррекции эффектов воздействия на организм различных физических факторов, например электромагнитных полей [2]. При этом возникает задача определения доз веществ, а существующие статистические методы [1] ограничены.

Для решения этой задачи в эксперименте предлагается следующая методика. Прежде всего для наблюдений выбирается какой-либо легко определяемый параметр, например выживаемость, количество митозов в экспериментах на клеточном уровне и др., величину параметра выражают в относительных единицах (или в процентах).

Однородную выборку животных подразделяют на 4 группы. У животных 1-й группы (интактные) определяют величину избранного параметра, вычисляют среднее значение и доверительный интервал. Во время всего эксперимента эти величины считаются постоянными и на графике изображаются в виде прямых линий (рис. 1). Разным животным 2-й группы вводят исследуемое вещество в нарастающих дозах. Для каждой дозы определяют величину параметра и по этим данным методами нелинейной регрессии [3, 4] строят зависимость «эффект-доза» в виде логистической кривой:

$$y = C / (1 + e^{a+bd}),$$

где y — значение параметра (эффект), C — максимальное значение параметра (например 100%), a , b — статистические коэффициенты, вычисляемые по экспериментальным данным, D — доза вещества. На рис. 1 изображен начальный участок этой кривой. По известным коэффициентам a , b вычисляется доза половинного эффекта: $D_{50} = -a/b$. В дальнейших экспериментах целесообразно применять данное вещество в дозах меньше D_{50} .

Животных 3-й группы (контроль) подвергают воздействию физического фактора, определяют статистические показатели, изображают их на графике также, как и для животных 1-й группы (рис. 2). Животным 4-й группы вводят исследуемое вещество в диапазоне доз от самых малых до D_{50} , а затем этих

животных подвергают воздействию физического фактора. При этом возможно, что исследуемое вещество в примененных дозах или не влияет на величину параметра, или же снижает его (например, выживаемость уменьшается) — эти случаи в статье не рассматриваются.

Более интересно, когда примененное вещество вызывает увеличение параметра, достигающего максимума при некоторой дозе вещества (эту дозу назовем оптимальной $D_{оп}$). При дозах меньше или больше оптимальной величина параметра ниже максимальной. Для нахождения $D_{оп}$ зависимость параметра от дозы вещества у животных 4-й группы описывается параболой:

$$y = a + bD + cD^2,$$

где y — величина параметра, D — доза вещества, a , b и c — коэффициенты, определяемые методами нелинейной регрессии [3, 4]. Абсцисса вершины (максимум) параболы соответствует оптимальной дозе: $A_{и} = -b/2c$. Абсцисса точки пересечения параболы с прямой параметра контрольных животных дает граничную дозу $D_{гр}$ (рис. 2).

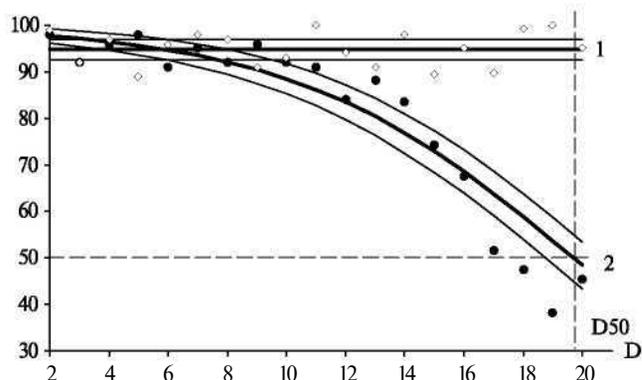


Рис. 1. Исследуемый параметр у интактных животных (1) и у животных, получавших вещество в разных дозах (2). D_{50} — доза половинного эффекта. По вертикали — значение параметра в процентах, по горизонтали — доза вещества в условных единицах.

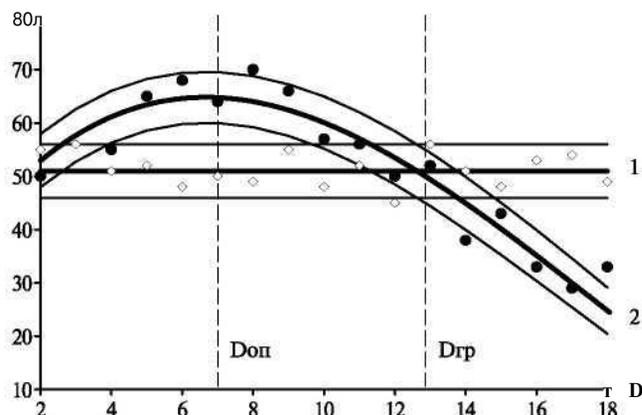


Рис. 2. Исследуемый параметр у животных (контроль) при воздействии физического фактора (1) и у животных, получавших вещество в разных дозах до воздействия физического фактора (2). $D_{гр}$ — граничная доза, $D_{оп}$ — оптимальная доза. Обозначения осей см. на рис. 1.

Таблица 1

Дозы половинного эффекта, граничная и оптимальная для исследуемых веществ, мг/л

Вещество	Доза		
	D_{50}	A_o	D_o
Оксибутират натрия	397	342	189
Виалуровая кислота	104	24	9

Таким образом, описанный алгоритм позволяет определять D_{50} — дозу, ограничивающую диапазон применимых в эксперименте доз; D_{op} — дозу, определяющую диапазон доз в опытах на животных, подвергающихся воздействию физического фактора; D_{on} — дозу, при которой исследуемый параметр у животных при воздействии физического фактора достигает максимума (оптимальная корректирующая доза). Все вычисления производятся на персональном компьютере по специально разработанной программе, для чего в нее достаточно ввести экспериментальные данные по четырем группам животных.

Алгоритм апробирован в эксперименте по определению указанных доз (табл. 1) при облучении электромагнитным полем яиц морского ежа с последующим оплодотворением их интактной спермой. Параметром служило количество оплодотворенных яиц, вещества вводились в морскую воду за 5 мин. до облучения.

Литература

1. Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. — Л. : Медицина, 1963.
2. Колдаев В.М. Экспериментальная модификация острых микроволновых эффектов : дисс... докт. наук. — Владивосток, 1987.
3. Марченко Б.И. Здоровье на популяционном уровне: статистические методы исследования : руководство для врачей. — Таганрог: Сфинкс, 1997.
4. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. — СПб. : Военно-мед. академия, 2002.

Поступила в редакцию 28.11.04.

PROCEDURES TO DETERMINE DOSES OF SUBSTANCES IN THE COURSE OF EXPERIMENTS ON CORRECTION OF EFFECTS PRODUCED UPON ORGANISM BY PHYSICAL FACTORS

V.M. Koldaev, N.A. Vareshin
Vladivostok State Medical University

Summary — The authors describe original procedures for determining dosage of chemical drugs (half-effect doses, optimum and maximum permissible doses) in the course of experiments on correction of effects produced upon organism by physical factors. This method has been approved in experiments run to correct effects of electromagnetic radiation on fertilization processes in sea-urchins and can be applied in the course of various experimental researches into dose-response relationship.

Pacific Medical Journal, 2005, No. 1, p. 78-79.

УДК616-056.3-07:612.017.1

Е.Г. Исаченко

ОЦЕНКА РЕЗЕРВНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК

НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения, Владивостокский филиал, ДВНЦ физиологии и патологии дыхания СО РАМН (г. Владивосток)

Ключевые слова: иммунокомпетентные клетки, реактивность, цитокины, атопия.

Развитие любой алергопатологии связано с нарушением регуляции и повышением продукции провоспалительных цитокинов иммунокомпетентными клетками (ИКК) [1, 4, 6-12, 14]. Алергический процесс, перешедший в клиническую форму, практически не поддается лечению, поэтому для своевременной коррекции дефектов функционирования иммунокомпетентных клеток необходимо выявление данных нарушений на ранней, доклинической стадии [3, 5, 13, 15].

Цель настоящего исследования состояла в комплексной оценке резервных возможностей иммунокомпетентных клеток и разработке прогностических

критериев начального этапа формирования алергического процесса для повышения эффективности профилактических и лечебных мероприятий.

Обследован 101 человек, из которых 86 — пациенты с алергической патологией и 15 — здоровые лица (контроль). На основании клинико-лабораторных данных (жалобы, анамнез, инструментальные исследования, включавшие кожные скарификационные пробы с бактериальными, грибковыми, пищевыми, эпидермальными и бытовыми алергенами, определение общего IgE) лица с алергической патологией были разделены на 2 группы в зависимости от выраженности клинических проявлений. Первую группу составили 46 пациентов (21 женщина, 25 мужчин) в возрасте от 29 до 42 лет с алергическими заболеваниями: атопическая бронхиальная астма, легкое интермиттирующее течение — 16 чел., ринит — 10 чел., конъюнктивит — 6 чел., сочетание алергического ринита и конъюнктивита — 14 чел. Вторая группа сформирована из 40 обследованных (15 мужчин, 25 женщин) в возрасте от 21 до 42 лет. В нее вошли лица без клинических проявлений атопического синдрома, но имевшие отягощенную наследственность по алергопатологии и повышенный уровень общего IgE.

Скарификационные кожные пробы у всех пациентов первой группы были положительными, среди них сенсibilизация к бытовым алергенам выявлена у 68%, к пыльцевым алергенам — у 26%