

РАЗРАБОТКА ПОДХОДОВ К ОЦЕНКЕ ЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСА ЧЕЛОВЕКА НА ОСНОВЕ ПОСТРОЕНИЯ ИНТЕГРАЛЬНОГО ПОКАЗАТЕЛЯ ТОКСИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ

В работе показана не состоятельность корреляционно-регрессионного метода при создании модели межэлементных взаимодействий в организме человека с использованием данных об элементном составе волос. Показано, что формирование более адекватной модели возможно в случае использования интегрального показателя, обобщающего характеристики двенадцати химических элементов

Одним из важнейших и обязательных условий сохранения здоровья человека является стабильность химического состава организма. Соответственно, содержание эссенциальных и токсических химических элементов может рассматриваться как критерий донозологической диагностики [1].

В свою очередь, оценка элементного статуса человека производится либо путем прямого определения содержания химических элементов в органах и тканях человека, либо косвенно – путем изучения различных биохимических реакций и процессов, в которые вовлечены эти элементы. При этом важно определить наиболее подходящие для целей исследования методы анализа и биомаркеры [2]. В частности, для выявления отклонения в обмене элементов в организме определённый интерес представляют исследования волос [3, 4], так как содержание веществ в волосах отражает элементный статус организма в целом [5, 6, 7].

Кроме того, оценка накопления элементов в волосах позволяет характеризовать длительное систематическое воздействие негативных факторов окружающей среды на организм, что дает возможность использовать пробы волос как архивный материал в историческом биомониторинге [10].

Между тем по причине сложности межэлементных взаимодействий в организме знание о элементном составе тканей человека, как правило, не обеспечивают исследователя объективной информацией о причинах того или иного нарушения. Достижение этого становится возможным через разработку непротиворечивых математических моделей, учитывающих специфические особенности межэлементных взаимодействий.

Материалы и методы

В работе использована база данных элементного состава волос человека (25 показателей), сформированная в ходе обследования работников

вредных производств ($n = 523$) и студентов, старше 18 лет ($n = 229$) жителей города Оренбурга. Необходимая точность оценки состава биосубстрата достигалась через использование методов атомно-эмиссионной и масс-спектрометрии с точностью 10^{-9} – 10^{-12} г/кг, согласно МУК 4.1.1482-03; МУК 4.1.1483-03. Аналитические исследования выполнены в испытательной лаборатории АНО «Центр биотической медицины» (аттест. аккредитации ГСЭН. RU.ЦОА. 311, рег. номер Росс RU. 0001.513118 от 29.05.03 г.).

Обработка исходной базы данных осуществлялась корреляционно-регрессионным методом с нахождением критериев Фишера и Стьюдента [9]. Центильные интервалы концентраций оцениваемых элементов приводятся по [10]. При построении обобщённого показателя использованы принципы, разработанные [11, 12, 13].

Результаты и их обсуждение

Исходя из того, что увеличение обменного пула токсических элементов в организме сопряжено с вытеснением из метаболизма эссенциальных элементов, нами была выдвинута гипотеза, по которой межэлементные взаимоотношения могут быть описаны через использование величин представленности в обмене веществ отдельных токсикантов (Al, As, B, Be, Cd, Hg, Li, Ni, Pb, Sn, V). Исследования, проведенные на основе корреляционно-регрессионного анализа, показали, что уравнения регрессионных моделей, достоверность которых оценивалась посредством применения критериев Фишера и Стьюдента, не являются адекватными, а коэффициенты моделей незначимы (коэффициент детерминации составил 0,160). Дальнейший анализ имевшихся данных осуществляли через нахождение некоторого обобщённого показателя, характеризующего состояние обмена веществ s (идеальная величина, соответствующая абсолютно сбалансирован-

ному обмену веществ) Для чего было сделано допущение, по которому содержание в организме токсических и жизненно необходимых элементов может быть описано через элементный состав волос, характеризующегося вектором $X = (x^1, x^2, \dots, x^n)$, компонентами которого являются центильные значения элементов в волосах в рамках трёх групп, ранжированных по содержанию йода в волосах в интервале от 0 до 25 центиля, от 25 до 75 центиля, от 75 до 100 центиля. Нами была предпринята попытка решения задачи по построению скалярной функции вектора состояния $\varphi(X)$, оценивающей значение s с минимальной погрешностью.

При этом величина рассматривалась как n -мерная случайная, зависящую от s . Это объясняется тем, что изменение, например, i -го показателя x^i в зависимости от s не является строго детерминированным, а зависит от случая. Исходя из этого, $E(x^i|s) = g^i(s)$, где $g^i(s)$ – известная функция, $i = 1, \dots, n$, а E – оператор математического ожидания. Функция $g^i(s)$ называется регрессией x^i на s и показывает, как в среднем происходит изменение x^i в зависимости от s .

Ясно, что если $g^i(s) = const$ при любых значениях s , то x^i вряд ли содержит информацию о значении s (в зависимости от s могут изменяться другие характеристики распределения x^i , например, дисперсия). Будем считать, что показатели выбраны так, что $g^i(s) \neq const$ при любых s . Функцию $\varphi(X)$ выберем из условия минимальной среднеквадратической ошибки предсказания значения s

$$E[\varphi(X) - s]^2 \rightarrow \min.$$

или в виде полного математического ожидания

$$E[\varphi(X) - s]^2 = \sum_s p_s E[(\varphi(X) - s)^2 | s], \quad (1)$$

где p_s – вероятность состояния с номером s .

В работе рассмотрен случай, когда $g^i(s)$ ($i = 1, \dots, n$) линейны, причем $g^i(s) = s$. В качестве обобщенного показателя $\varphi(X)$ выберем линейную форму

$$\varphi(X) = \sum_{i=1}^n \alpha^i x^i, \quad \sum \alpha^i = 1.$$

Коэффициенты обобщенного показателя α^i ($i = 1, \dots, n$) определяются из условия минимума выражения (1) на множестве $\{\alpha : \sum \alpha^i = 1\}$. Для этого воспользуемся методом множителей Лагранжа и составим функцию

$$L(\alpha, \lambda) = \sum_s p_s E \left\{ \left[\sum_i \alpha^i (x^i - s) \right]^2 | s \right\} + \lambda \left(\sum_i \alpha^i - 1 \right),$$

где λ – множитель Лагранжа. Используя необходимые условия экстремума для функции $L(\alpha, \lambda)$, получим следующую систему линейных алгебраических уравнений относительно неизвестных коэффициентов $\alpha^1, \alpha^2, \dots, \alpha^n$

$$\sum_{i=1}^n \alpha^i \sum_s p_s E[(x^i - s)(x^k - s) | s] + \lambda = 0, \quad k = 1, \dots, n, \quad (2)$$

$$\sum_{i=1}^n \alpha^i = 1.$$

образуют ковариационную матрицу R n -мерной случайной величины $X = (x^1, x^2, \dots, x^n)$. Поэтому естественно, что коэффициенты линейной формы $\varphi(X)$ зависят от корреляционных связей между отдельными показателями.

Очевидно, что система (2) имеет единственное решение относительно, $\tilde{\alpha} = (\alpha^1, \dots, \alpha^n, \lambda)$ в силу линейной независимости показателей. Действительно, если показатели x^1, x^2, \dots, x^n линейно зависимы, то любой из них может быть выражен через остальные. Однако проведенные исследования показали, что уровни концентраций токсинов и жизненно необходимых элементов в биосубстратах человека слабо коррелируют друг с другом, что подтверждает сказанное.

В качестве показателей при построении обобщенного критерия в настоящей работе использованы значения эссенциальных и токсичных элементов, а также двух жизненно необходимых элементов, таких как кальций (Ca) и йод (I).

Для каждой из групп вычислялись коэффициенты интегрального показателя $\alpha_i \in [0;1]$.

В частности, для группы с пониженным содержанием йода обобщенный показатель зависит от уровня эссенциальных и токсичных элементов следующим образом

$$\varphi(X) = 0,012Al + 0,014As + 0,009Be + 0,026Ca - 0,001Cd - 0,016Hg - 0,012Li - 0,008Ni + 0,003Pb - 0,008Sn - 0,007V + 0,986I.$$

Полученное уравнение описывают 95% случаев от общей выборки, что позволяет использовать интегральный показатель при разработке эколого-информационной системы поддержки принятия решений, которая в качестве исходной информации оперирует данными об элементном статусе человека. В процессе работы системы полученные данные обрабатываются ме-

тодом, приведенным выше, по средствам чего производится оценка риска заболевания людей, занятых на вредных производствах, с формированием рекомендаций по проведению эколого-

гигиенических мероприятий, позволяющих снизить или устранить неблагоприятное воздействие факторов производства на состояние здоровья людей.

Список использованной литературы:

1. Боев В.М. Микроэлементы и доказательная медицина. – М.: Медицина, 2005. – 208 с.
2. Скрининговые методы для выявления групп повышенного риска среди рабочих, контактирующих с токсичными химическими элементами. Сост. Любченко П.Н., Ревич Б.А., Левченко Н.И. // Методические рекомендации. – М.: МОНИКИ, 1989. – 23 с., Захарченко М.П., Маймулов В.Г., Шабров А.В. Диагностика в профилактической медицине. – Спб.: МФИН, 1997. – 516 с.
3. Онищенко Г.Г., Новиков С.М., Рахманин Ю.А., Авалиани С.Л., Буштуева К.А. Основы оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. – М.: НИИ ЭЧиГОС, 2002. – 480 с.
4. Krause C., Chutsch M., Henke M. et al. // *Umweltsurvey*. – 1989. – V.1., Pt.5.
5. Скальный А.В., Есенин А.В. Мониторинг и оценка риска воздействия свинца на человека и окружающую среду с использованием биосубстратов человека // *Токсикологический вестник*. – 1997. – №6. – С.16-23.
6. Скальный А.В. Эколого-физиологическое обоснование эффективности использования макро- и микроэлементов при нарушениях гомеостаза у обследуемых из различных климатогеографических регионов. // Дисс. ... док. мед. наук. – М., 2000. – 352 с.
7. Скальный А.В., Быков А.Т., Серебрянский Е.П., Скальная М.Г. Медико-экологическая оценка риска гипермикроэлементозов у населения мегаполиса. – РИКГОУ ОГУ, Оренбург, – 2003. – 134 с.
8. Иванов С.И., Подунова Л.Г., Скачков В.Б. и др. Определение химических элементов в биологических и препаратах методами атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой и масс-спектрометрией: Методические указания (МУК 4.1.1482-03, МУК 4.1.1483-03). – М.: АУ Минздрава РФ, 2003. – 56 с.
9. Лакин Г.Ф. Биометрия. – М.: Изд-во «Высшая школа». – 1990. – 352 с.
10. Нотова С.В., Мирошников С.А., Болодурина И.П., Дидикина Е.В. Необходимость учёта региональных особенностей в моделировании процессов межэлементных взаимодействий в организме человека / *Вестник ОГУ*. – 2006. – №2 (Биоэлементология). – С. 59-63.
11. Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии. – М.: Наука, 1985. – 240 с.
12. Марчук Г.И. Методы вычислительной математики. – М.: Наука, 1980. – 536 с.
13. Зуев С.М. Статистические оценивание параметров математических моделей заболеваний / Под ред. Г.И. Марчука. – М.: Наука, 1988. – 176 с.