

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кендалл М.Дж., Стьюарт А. Статистические выводы и связи /пер. с англ. – М.: Наука, 1983. – 899 с.
2. Iwatani Y., Watanabe M. The maternal immune system in health and disease // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol. 20, №6. – P. 453-458.

E-mail: cfpd@amur.ru.

УДК 519.2

**Ю.И. Казмер, Б.А. Кацнельсон**, д-р мед. наук  
 (Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики  
 и охраны здоровья рабочих промпредприятий Роспотребнадзора МЗиСР),  
**А.Н. Варакин**, д-р физ.-мат. наук  
 (Институт промышленной экологии УрО РАН, Екатеринбург)

## МЕТОДИКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТИПА КОМБИНИРОВАННОЙ ТОКСИЧНОСТИ НА ОСНОВЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ

Испытаны различные методические подходы к оценке типа комбинированной нефротоксичности свинца и кадмия: метод простой линейной регрессии, ранговые корреляции, дисперсионный анализ, метод построения изоболы. Обнаружено, что экологически обусловленное повреждающее действие свинца и кадмия на почки у детей является менее чем аддитивным (проявление токсикологического антагонизма).

**Ключевые слова:** нефротоксичность, комбинированное действие, статистические методы анализа.

В современном мире человек, как правило, подвергается одновременному воздействию более чем одного токсического вещества, поэтому проблема оценки типа их комбинированного действия высоко актуальна. Однако, несмотря на большое число исследований, посвященных оценке действия конкретных комбинаций, многие аспекты этой проблемы остаются предметом научной дискуссии.

Основой для проделанной работы явилось эпидемиологическое исследование, насчитывавшее 260 детей-дошкольников из Свердловской области, для каждого из которых были определены концентрации кадмия (*Cd*), свинца (*Pb*) и микроглобулина (*B2u*), являющегося показателем субклинического поражения почек (Б.А. Кацнельсон, Л.И. Привалова, Е.П Киреева, 2004-2005). Оба нефротоксичны. Задачей явилось определение типа комбинированного действия свинца и кадмия на почки.

При решении поставленной задачи было испытано несколько методов.

**Метод простой линейной регрессии** в данном случае оказался неэффективным: коэффициенты корреляции *Cd* и *B2u*, *Pb* и *B2u* равны 0,06 и 0,15 соответственно.

**Ранговые корреляции.** Коэффициенты корреляция Спирмена между *Cd* и *B2u*, а также между *Pb* и *B2u*, рассчитанные для 260 детей, оказались равными 0,23 и 0,33 и статистически значимыми ( $p < 0,05$ ), что говорит о положительной корреляции концентрации микроглобулина с концентрациями обоих металлов.

Далее мы поделили массив данных по уровням каждого металла на три примерно равные по численности группы (86-87 детей) с относительно низким, средним и высоким содержанием кадмия или свинца (коды групп 0, 1 и 2 соответственно).

Рассчитали ранговые коэффициенты корреляции между концентрациями микроглобулина *B2u* и металлов (*Pb*, *Cd*) на разных уровнях *Cd* и *Pd*. Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

Уровень кадмия	<i>Cd</i> =0 (число детей n=87)	<i>Cd</i> =1 (n=86)	<i>Cd</i> =2 (n=87)
$r_s$ ( <i>B2u</i> , <i>Pb</i> )	$r_s = 0.25, p = 0.018$	$r_s = 0.25, p = 0.021$	$r_s = 0.21, p = 0.049$
Уровень свинца	<i>Pb</i> =0 (n=87)	<i>Pb</i> =1 (n=85)	<i>Pb</i> =2 (n=88)
$r_s$ ( <i>B2u</i> , <i>Cd</i> )	$r_s = 0.25, p = 0.022$	$r_s = 0.13, p = 0.22$	$r_s = 0.02, p = 0.88$

Из табл.1. видно, что имеется статистически значимая связь концентрации микроглобулина *B2u* с концентрацией свинца *Pb* на любом уровне кадмия *Cd*; напротив, концентрация микроглобулина коррелирует с концентрацией кадмия только при низком уровне свинца. Таким образом, уже на этом шаге анализа можно высказать гипотезу об антагонизме свинца и кадмия (свинец частично подавляет нефротоксичность кадмия).

**Дисперсионный анализ.** В нашем случае имеем двухфакторную модель с трехуровневыми факторами.

Таблица 2

<i>Pb</i> \ <i>Cd</i>	<i>Cd=0</i>	<i>Cd=1</i>	<i>Cd=2</i>
<i>Pb=0</i>	$w_{00}=0,25$	$w_{01}=0,38$	$w_{02}=0,71$
<i>Pb=1</i>	$w_{10}=0,46$	$w_{11}=0,29$	$w_{12}=0,71$
<i>Pb=2</i>	$w_{20}=0,50$	$w_{21}=0,51$	$w_{22}=0,73$

В табл. 2.  $w$  – распространенность случаев повышенной концентрации микроглобулина в группах (выше медианного значения для всего массива данных).

Для трехуровневой модели условия аддитивности имеют вид:

$$\begin{cases} w_{22} - w_{21} = w_{12} - w_{11} \\ w_{22} - w_{20} = w_{12} - w_{10} \\ w_{22} - w_{21} = w_{02} - w_{01} \\ w_{22} - w_{20} = w_{02} - w_{00} \end{cases} \quad (1)$$

Действие кадмия и свинца признается аддитивным, если одновременно выполнены все четыре равенства. Получили нарушение четвертого равенства системы (1), что свидетельствует о неаддитивности, статистическая значимость проверяется с помощью:

$$\left\{ \frac{|(w_{22} - w_{20}) - (w_{02} - w_{00})|}{\sqrt{\frac{w_{22}(1-w_{22})}{n_{22}} + \frac{w_{20}(1-w_{20})}{n_{20}} + \frac{w_{02}(1-w_{02})}{n_{02}} + \frac{w_{00}(1-w_{00})}{n_{00}}}} > Z_{\frac{1-\alpha}{2}} \right\} \quad (2)$$

где  $n_{ij}$  – количество детей в группе  $ij$ ;  $Z_{\frac{1-\alpha}{2}}$  – квантиль уровня  $\frac{1-\alpha}{2}$  стандартного нормального распределения  $N(0,1)$ .

По формуле (2) получаем, что на уровне значимости  $p=0,058$  (односторонний критерий) можно признать наличие менее чем аддитивного действия (проявление антагонизма) свинца и кадмия на почки ребенка.

**Построение изоболы Лёве.** Для построения изоболы (линии равных значений  $W$ , где  $W$  – вероятность повышенного уровня микроглобулина) используем уравнение множественной регрессии в виде квадратичной формы типа

$$W = b_0 + b_1 Cd + b_2 Pb + b_3 Cd * Pb + b_4 Cd^2 + b_5 Pb^2, \quad (3)$$

где  $Cd$  и  $Pb$  – концентрации кадмия и свинца;  $b_0, b_1, \dots, b_5$  – коэффициенты уравнения регрессии. Если в выражении (3) положить  $W = \text{const}$ , соотношение между концентрациями кадмия и свинца даст изоболу. Для построения уравнения регрессии, выражающего  $W$  в виде функции концентраций кадмия  $Cd$  и свинца  $Pb$ , необходимо иметь набор значений  $W$ , полученных при разных значениях  $Cd$  и  $Pb$ .

Для этого упорядочим записи в первичной базе данных (БД) по концентрации кадмия, после чего поделим ее на 9 частей (по 29 записей). Удалим из упо-

рядоченной БД первые 29 записей, а для оставшихся записей определим  $W$ , средние значения концентраций кадмия  $\langle Cd \rangle$  и свинца  $\langle Pb \rangle$  (это 1-я запись в БД для построения регрессии). Далее, возвращаем 29 удаленных записей на место и удаляем 29 записей, которые расположены во второй части упорядоченной первичной БД; для полученной выборки также определяем:  $W$ ,  $\langle Cd \rangle$ ,  $\langle Pb \rangle$  (вторая запись).

Такие манипуляции проводим 9 раз (по числу разбиений первичной БД), в результате имеем 9 записей в БД для регрессии. Аналогично получаем еще 9 записей при упорядочении первичной БД по свинцу. Затем добавляем еще 5 записей, полученных удалением из первичной БД большего (чем 29) числа записей. Это необходимо для того, чтобы получить несколько значений  $W$ , сильно отличающихся от  $W=0,5$ .

Далее запускаем метод пошаговой регрессии, в результате получаем:

$$W = 0,160 + 0,015 Cd + 0,008 Pb - 0,0003 Cd * Pb. \quad (4)$$

Коэффициент детерминации множественной регрессии оказался равным  $R^2=0,95$ .

Два квадратичных члена уравнения (4) оказались статистически незначимы ( $p > 0,9$ ), вследствие чего были исключены.

Полагая в уравнении (4)  $W=0,5$ , получаем соотношение между концентрациями кадмия и свинца (изоболо), изображенное на рис. 1.

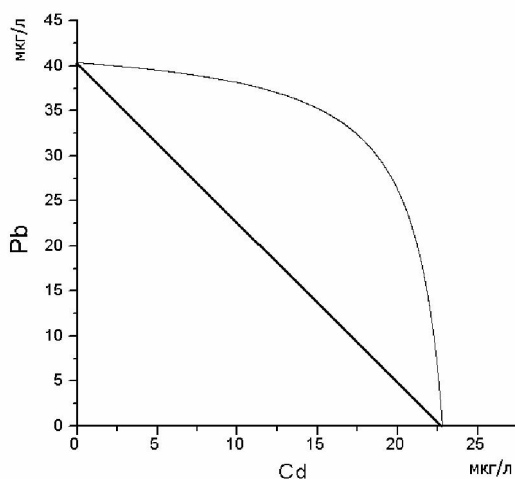


Рис. 1. Кривая линия – изоболо  $W=0,5$  для микроглобулина В2с, построенная по уравнению (4); прямая линия – изоболо, соответствующая гипотезе аддитивности доз свинца и кадмия.

Вид изоболы говорит об антагонизме действия кадмия и свинца. Концентрации кадмия и свинца, соответствующие точкам пересечения изоболой осей координат, можно считать изоэффективными концентрациями; для свинца это порядка 40 мкг/л, а для кадмия – порядка 23 мкг/л.

Таким образом, при решении данной задачи формальные принципы построения статистической модели были усовершенствованы новыми специфическими дополнениями, исходя из ее предметного смысла.

E-mail: [cfpd@amur.ru](mailto:cfpd@amur.ru).