

2003, том 39, № 1

УДК 519.25 : 577.15/17 : 681.142.1

А. Л. Осипов, В. В. Александров

(Новосибирск)

**МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ
ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ
ПО СТЕПЕНИ ТОКСИЧНОСТИ**

Рассматривается математический подход к классификации химических веществ по степени токсичности в острых опытах. Проведена апробация данного подхода на большом экспериментальном материале и установлены научно обоснованные границы классов опасности химических соединений.

Введение. В связи с постоянным увеличением количества химических веществ и многообразием видов их вредного действия возрастает роль систематизации знаний об их опасности для здоровья человека и окружающей среды. Классификации соединений по степени токсичности и опасности обобщают результаты изучения закономерностей, отражающих связь между какими-либо признаками или свойствами веществ и их вредным воздействием на организм. На практике такие классификации широко применяются в законодательных документах разных стран в области контроля опасности химических соединений. На основе классификаций принимаются решения о запрещении или строгом ограничении использования веществ, контролируется их поступление на национальные или региональные рынки, доступ к ним определенных групп потребителей, разрабатываются правила маркировки и упаковки, меры безопасности при производстве и применении, условия транспортировки и другие профилактические мероприятия. Гармонизация классификаций токсичности и опасности веществ на международном уровне играет чрезвычайно важную роль не только с точки зрения контроля, но и в деле преодоления определенных нетарифных барьеров в торговле между государствами [1].

Различные системы классификаций. Акцентируем внимание на классификациях или разделах классификаций, связанных с токсичностью и опасностью химических соединений. Следствием разнообразия методологических подходов к решению проблемы классификации токсикантов является разнообразие самих классификаций в различных странах. Наиболее широкое применение находят классификации, направленные на обеспечение безопасности работающих на вредном производстве и массового потребителя. К таким классификациям относятся: классификация опасных веществ,

Таблица 1

Классификация химических соединений по токсичности, принятая в странах ЕЭС

Показатель	Классы токсичности веществ		
	I (очень токсичные)	II (токсичные)	III (вредные)
LD ₅₀ (мг/кг) Введение в желудок	< 25	25–200	200–2000
LD ₅₀ (мг/кг) Нанесение на кожу	< 50	50–400	400–2000
CL ₅₀ (мг/м ³) Ингаляционное воздействие	< 500	500–2000	2000–20000

применяемая в странах ЕЭС; классификация вредных веществ, согласованная в рамках восточноевропейских стран; классификации для целей гигиены труда, используемые в Китае, Мексике, Финляндии и других странах. Достаточно хорошее соответствие существует между критериями острой токсичности в классификациях ЕЭС, СЭВ и Китая, что проиллюстрировано табл. 1–3 в работе [1].

Следует иметь в виду, что в странах ЕЭС не устанавливается класс для малотоксичных соединений и вещества, для которых LD₅₀ (летальная доза, способная вызвать смерть 50 % экспериментальных животных) при введении в желудок и при нанесении на кожу превышает 2000 мг/кг и CL₅₀ превышает 20000 мг/м³, формально не попадают ни в один из утвержденных классов.

Таблица 2

Классификация химических соединений по токсичности, принятая СЭВ

Показатель	Классы токсичности веществ			
	I (чрезвычайно токсичные)	II (высокотоксичные)	III (умеренно токсичные)	IV (малотоксичные)
LD ₅₀ (мг/кг) Введение в желудок	< 15	15–150	151–5000	> 5000
LD ₅₀ (мг/кг) Нанесение на кожу	< 100	100–500	501–2500	> 2500
CL ₅₀ (мг/м ³) Ингаляционное воздействие	< 500	500–5000	5001–50000	> 50000

Таблица 3

Классификация химических соединений по токсичности, принятая в КНР

Показатель	Классы токсичности веществ			
	I (чрезвычайно опасные)	II (высокоопасные)	III (умеренно опасные)	IV (малоопасные)
LD ₅₀ (мг/кг) Введение в желудок	< 25	25–500	500–5000	> 5000
LD ₅₀ (мг/кг) Нанесение на кожу	< 100	100–500	500–2500	> 2500
CL ₅₀ (мг/м ³) Ингаляционное воздействие	< 200	200–2000	2000–20000	> 20000

В работе [1] проведен сравнительный анализ распределения величины LD₅₀ при введении в желудок 527 пестицидов и 4451 химического соединения, который позволил сделать вывод о целесообразности применения единой классификации для оценки токсичности химических веществ, в том числе и пестицидов. При этом были обоснованы границы четырех классов токсичности по LD₅₀, которые представлены в табл. 4.

В приведенных классификациях видно различие в выборе границ классов. Например, ФРГ к малоопасным веществам при введении в желудок относит токсиканты (пестициды), для которых LD₅₀ более 1000 мг/кг, Греция – более 2000 мг/кг, ВОЗ – более 4000 мг/кг, а отечественный ГОСТ 12.1.007-76 – более 5000 мг/кг [2], т. е. крайние значения LD₅₀ в соответствии с этими классификациями различаются более чем в 2–5 раз.

Следует отметить, что рассмотренные классификации имеют ряд недостатков, главным из которых является произвольность выбора границ классов по среднесмертельным уровням LD₅₀.

Метод классификации вредных веществ по степени токсичности на четыре класса. Одним из фундаментальных процессов в любой науке является классификация изученных объектов [3]. Этот тезис справедлив как для естественных объектов (атомов, молекул, растительных и животных сообществ), так и для токсикантов.

Таблица 4

Классификация химических соединений по токсичности, принятая в работе [1]

Показатель	Классы токсичности веществ			
	I (чрезвычайно токсичные)	II (высокотоксичные)	III (умеренно токсичные)	IV (малотоксичные)
LD ₅₀ (мг/кг) Введение в желудок	< 30	30–300	301–3000	> 3000

В естественных условиях токсиканты представляют опасность для человека при попадании в его организм через органы дыхания, желудок и кожу. Именно поэтому известные классификации опасности химических веществ по степени воздействия на организм содержат данные о средних смертельных дозах при введении в желудок и нанесении на кожу, а также о средних смертельных концентрациях в воздухе. Все классификации имеют право на существование и признание, хотя и не лишены ряда недостатков. Во-первых, произволен и неоднозначен выбор модельного биологического объекта: мыши в классификации И. В. Саноцкого [4], кролики в классификации токсичности веществ при нанесении на кожу Н. Hodge и I. Sterner [5], крысы в других классификациях [6]. Во-вторых, количество классов тоже разное: три в работе [7], четыре в [8], пять в [9], шесть в [5]. В-третьих, различаются границы классов: в одних классификациях коэффициент перехода от одного класса к другому остается постоянным, в других – варьирует.

Все это стимулирует поиск более совершенных методологических принципов классификации токсикантов, которые основываются на адекватности выбора модельного биообъекта, оптимальности числа классов, гетерогенности распределения элементов множества, структурной гармонии системы.

В качестве модельных биообъектов рассматриваются крысы, выбор которых обусловлен тем, что на них, по литературным данным, проведено наибольшее количество экспериментов при трех указанных путях воздействия (введение в желудок, нанесение на кожу, ингаляционный) токсикантов. Кроме того, известны корреляционные уравнения, связывающие среднесмертельные дозы токсикантов при введении в желудок крыс со средними смертельными концентрациями их в воздухе и средними смертельными дозами при нанесении на кожу [10, 11]. В этой связи в качестве базовой целесообразно выбрать классификацию токсикантов при введении в желудок.

Согласно принципу гетерогенности распределения элементов множества количество элементов в рациональной классификации должно быть неравномерно распределено по классам. Установлено, что в хорошо организованном сообществе элементы распределяются в соответствии с гиперболическим законом:

$$Q_r = \frac{Q}{r^\beta}, \quad (1)$$

где Q_r – количество элементов, входящих в r -й класс; r – ранг класса, изменяющийся от 1 до 4; Q и β – постоянные.

Универсальность (1) подтверждена обширным статистическим материалом в биологических, экономических и информационных системах [12]. В работе [13] показано, что гиперболическому закону распределения подчиняется и структура фармацевтов, т. е. массивов биологически активных соединений. На основе этого принципа была разработана биолого-физико-химическая систематика неэлектролитов Н. В. Лазарева [14] и предложена монотетическая классификация биологически активных веществ [15].

В первом классе при $r = 1$ имеем

$$Q_1 = \frac{Q}{1^\beta}.$$

Тогда для суммарного количества элементов Q , разбитых на четыре класса, получим

$$Q = \sum_{r=1}^4 Q_r = \frac{Q_1}{1^\beta} + \frac{Q_1}{2^\beta} + \frac{Q_1}{3^\beta} + \frac{Q_1}{4^\beta} = Q_1 F, \quad (2)$$

где $F = \sum_{r=1}^4 \frac{1}{r^\beta}$. Данное уравнение дает общее решение задачи по разбиению

множества из Q элементов на n классов ($n = 4$). В этом уравнении требуется определить значение β , для оценки которого используем энтропийный подход. Для n классов энтропия H рассчитывается по формуле Шеннона [16]:

$$H = - \sum_{i=1}^n p_i \log_2 p_i, \quad (3)$$

где p_i – вероятность попадания Q_i элементов множества Q в данный класс i ($i=1, \dots, 4$). В нашем случае

$$H = - \sum_{i=1}^n \frac{Q_i}{Q} \log_2 \frac{Q_i}{Q}. \quad (4)$$

При условии, что индекс изменяется от 1 до n , предельные значения энтропии равны 0 и H_{\max} , причем H_{\max} можно рассчитать по формуле Хартли [16]:

$$H_{\max} = \log_2 n = \log_2 4 = 2.$$

Для отыскания величины H , соответствующей искомому распределению вещества по токсичности, используем принцип структурной гармонии систем [17]. Согласно этому принципу в процессе самоорганизации естественные системы обретают гармоничное строение, структурно-функциональную устойчивость. Инвариантом, на основе которого возникает такая устойчивость, является обобщенное золотое сечение [17]:

$$\left(\frac{H_{\max}}{H} \right)^n = \frac{H}{H_{\max} - H}. \quad (5)$$

В искомом случае $n = 4$ и $H_{\max} = 2$. Подставляя эти значения в (5), получим уравнение $H^5 + 16H - 32 = 0$, численным решением которого является $H = 1,5098$. Имеем

$$Q_1 = \frac{Q}{F}; \quad Q_2 = \frac{Q_1}{2^\beta} = \frac{Q}{2^{\beta F}}; \quad Q_3 = \frac{Q_1}{3^\beta} = \frac{Q}{3^{\beta F}}; \quad Q_4 = \frac{Q_1}{4^\beta} = \frac{Q}{4^{\beta F}},$$

или

$$\frac{Q_1}{Q} = \frac{1}{F}; \quad \frac{Q_2}{Q} = \frac{1}{2^{\beta F}}; \quad \frac{Q_3}{Q} = \frac{1}{3^{\beta F}}; \quad \frac{Q_4}{Q} = \frac{1}{4^{\beta F}}.$$

Аналогично

$$\begin{aligned}
 -\frac{Q_1}{Q} \log_2 \frac{Q_1}{Q} &= -\frac{1}{F} \log_2 \frac{1}{F} = \frac{1}{F} \log_2 F, \\
 -\frac{Q_2}{Q} \log_2 \frac{Q_2}{Q} &= -\frac{1}{2^\beta F} \log_2 \frac{1}{2^\beta F} = \frac{\log_2 F + \beta}{2^\beta F}, \\
 -\frac{Q_3}{Q} \log_2 \frac{Q_3}{Q} &= -\frac{1}{3^\beta F} \log_2 \frac{1}{3^\beta F} = \frac{\log_2 F + \beta \log_2 3}{3^\beta F}, \\
 -\frac{Q_4}{Q} \log_2 \frac{Q_4}{Q} &= -\frac{1}{4^\beta F} \log_2 \frac{1}{4^\beta F} = \frac{\log_2 F + 2\beta}{4^\beta F}.
 \end{aligned}$$

Подставляя эти выражения в (4), получим

$$\begin{aligned}
 H &= \frac{\log_2 F}{F} + \frac{\log_2 F + \beta}{2^\beta F} + \frac{\log_2 F + \beta \log_2 3}{3^\beta F} + \frac{\log_2 F + 2\beta}{4^\beta F} = \\
 &= \frac{\log_2 F}{F} \left[1 + \frac{1}{2^\beta} + \frac{1}{3^\beta} + \frac{1}{4^\beta} \right] + \frac{\beta}{F} \left[\frac{1}{2^\beta} + \frac{\log_2 3}{3^\beta} + \frac{2}{4^\beta} \right] = \\
 &= \log_2 F + \frac{\beta}{F} \left[\frac{1}{2^\beta} + \frac{\log_2 3}{3^\beta} + \frac{2}{4^\beta} \right].
 \end{aligned}$$

Отсюда получаем уравнение для вычисления параметра β , а именно

$$\log_2 F + \frac{\beta}{F} \left[\frac{1}{2^\beta} + \frac{\log_2 3}{3^\beta} + \frac{2}{4^\beta} \right] = 1,5098.$$

Результаты вычислений в системе MathCad продемонстрированы в приложении 1. При этом параметр $\beta = 1,5887$, а $F = 1,6176$.

На основе изложенных методологических принципов проведена обработка массива токсикологических данных по LD_{50} для 4774 химических веществ, содержащихся в базе данных [18], при поступлении их в желудок крыс. Представленные в табл. 5 границы классов токсикантов при нанесении на кожу и при ингаляционных воздействиях получены из следующих уравнений:

$$LD_{50k} = 5,888LD_{50}^{0,79}, \quad CL_{50} = 21,2LD_{50}^{0,912},$$

связывающих LD_{50} токсикантов при введении в желудок крыс со средними смертельными концентрациями их в воздухе (CL_{50}) и средними смертельными дозами при нанесении на кожу (LD_{50k}) [10, 11].

Метод классификации вредных веществ по степени токсичности на оптимальное число классов. Принцип оптимального числа классов предписывает классифицировать объекты не произвольным образом, а исходя из психофизиологических возможностей человека. Известно, что человеку

Таблица 5

Классификация токсичности веществ по степени воздействия на организм

Показатель	Классы токсичности веществ			
	I (чрезвычайно токсичные)	II (высокотоксичные)	III (умеренно токсичные)	IV (малотоксичные)
LD ₅₀ (мг/кг) Введение в желудок	< 25	25–100	101–500	> 500
LD ₅₀ (мг/кг) Нанесение на кожу	< 75	75–224	225–800	> 800
CL ₅₀ (мг/м ³) Ингаляционное воздействие	< 400	400–1414	1415–6135	> 6135

свойственна определенная структура восприятия и обработки информации, в силу чего вся информация поступает в долговременную память через кратковременную, имеющую малую емкость в 7 структурных единиц информации и тяготеющую к определенному постоянному числу $5 \leq n \leq 9$ [19, 20]. Этот принцип, именуемый принципом Миллера, позволяет обосновать оптимальное число таксонов, варьирующее от 5 до 9. Выберем среднее из этих двух чисел, а именно $n = 7$. Расширение числа классов до 7 по сравнению с ранее предложенными классификациями позволяет более дифференцированно судить о веществах по величине их LD₅₀.

Таблица 6

Оптимальная классификация токсичности веществ

Показатель	Классы токсичности веществ						
	I (чрезвычайно токсичные)	II (высоко- токсичные)	III (сильно- токсичные)	IV (умеренно токсичные)	V (мало- токсичные)	VI (практически нетоксичные)	VII (относительно безвредные)
LD ₅₀ (мг/кг) Введение в желудок	< 10	10–33	34–79	80–179	180–399	400–1000	> 1000
LD ₅₀ (мг/кг) Нанесение на кожу	< 36	36–93	94–185	186–355	356–668	669–1380	> 1380
CL ₅₀ (мг/м ³) Ингаляционное воздействие	< 173	173–514	515–1140	1141–2404	2405–4994	4995–11543	> 11543

Оптимальная классификация кожно-резорбтивной токсичности веществ

Показатель	Классы токсичности веществ						
	I (чрезвычайно- токсичные)	II (высоко- токсичные)	III (сильно- токсичные)	IV (умеренно- токсичные)	V (мало- токсичные)	VI (практически нетоксичные)	VII (относительно безвредные)
LD ₅₀ (мг/кг) Нанесение на кожу	< 20	20–75	76–200	201–380	381–700	701–1275	> 1275

В данном случае $H_{\max} = \log_2 7 = 2,807$. Уравнение для определения H выглядит следующим образом:

$$H^8 + (\log_2 7)^7 H - (\log_2 7)^8 = 0.$$

Численным решением этого уравнения является $H = 2,2786$. Уравнение для определения параметра β выглядит как

$$\log_2 F + \frac{\beta}{F} \sum_{r=2}^7 \frac{\log_2 r}{r^\beta} = 2,2786,$$

где $F = \sum_{r=1}^7 \frac{1}{r^\beta}$. Численным решением данного уравнения является $\beta = 1,2465$,

а $F = 2,1835$. Результаты вычислений в среде MathCad показаны в приложении 2.

По аналогии с разбиением массива экспериментальных данных по LD₅₀ для четырех классов была проведена обработка их на семь классов, границы которых представлены в табл. 6.

Данная классификация хорошо согласуется с классификацией, приведенной в работе [19] для выборки объемом в 329 химических соединений (при нанесении их на кожу), границы которой представлены в табл. 7.

Заключение. Предлагаемая в этой работе классификация отличается от известных следующими особенностями:

1. В ней четко и однозначно на основании теоретических представлений обоснованы числовые границы классов токсичности.

2. Классификация связана взаимно однозначными соответствиями, определяемыми аналитическими зависимостями между средними летальными дозами при разных путях воздействия токсикантов (через желудок, на кожу, ингаляционно).

Предложенную классификацию можно считать результатом совершенствования известных классификаций, в которых числовые характеристики границ классов выбраны произвольно.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

$n := 4, H_{\max} := \log(n, 2), H_{\max} = 2$. Из уравнения $\left(\frac{H_{\max}}{H}\right)^n := \frac{H}{H_{\max} - H}$ выразим полином от $H: H^{n+1} + H_{\max}^n H - H_{\max}^{n+1} := 0$ и найдем его корни:

$$A_0 := -H_{\max}^{n+1}, \quad A_1 := H_{\max}^n, \quad A_{n+1} := 1, \quad Hr := \text{polyroots}(A), \quad A = \begin{pmatrix} -32 \\ 16 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix}.$$

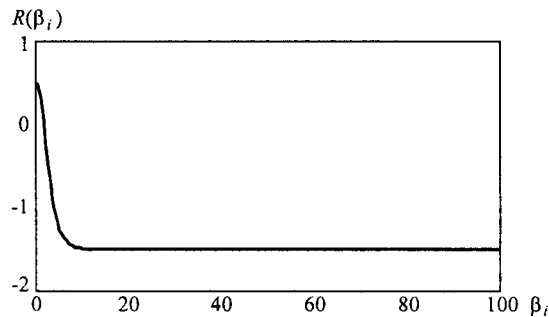
Процедура нахождения действительных неотрицательных значений:

```
RealABS(X) := | result ← 0
                | for s ∈ 0...length(X) - 1
                |   break if (Re(result ← X_s) ≥ 0)(Im(X_s) = 0)
                | result
```

$$H := \text{RealABS}(Hr), \quad H = 1,50975533249339, \quad F(\beta) := \sum_{k=1}^n \frac{1}{k^\beta},$$

$$R(\beta) := -H + \log(F(\beta), 2) + \frac{\beta \sum_{k=2}^n \frac{\log(k, 2)}{k^\beta}}{F(\beta)}.$$

В данной задаче β принимает неотрицательные значения. На графике 100 точек: $\beta_i := \frac{i}{2}, i := 0, \dots, 200$.



Начальное значение $\beta: \beta := 1,5, \beta := \text{root}(R(\beta), \beta), \beta = 1,5887469082374, F(\beta) = 1,618$.

Расчет количества элементов в классах для выборки в 4774 элемента:

$$Q := 4774, \quad k := 2, \dots, n, \quad Q_1 := \frac{Q}{F(\beta)}, \quad Q_k := \frac{Q_1}{k^\beta}, \quad \sum_{k=1}^n Q_k = 4774, \quad Q = \begin{pmatrix} 2951 \\ 981 \\ 515 \\ 326 \end{pmatrix}.$$

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

$n := 7, H_{\max} := \log(n, 2), H_{\max} = 2,807$. Из уравнения $\left(\frac{H_{\max}}{H}\right)^n := \frac{H}{H_{\max} - H}$ выразим полином от H : $H^{n+1} + H_{\max}^n H - H_{\max}^{n+1} := 0$ и найдем его корни:

$$A_0 := -H_{\max}^{n+1}, \quad A_1 := H_{\max}^n, \quad A_{n+1} := 1, \quad Hr := \text{polyroots}(A), \quad A = \begin{pmatrix} -3,858 \cdot 10^3 \\ 1,374 \cdot 10^3 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix}.$$

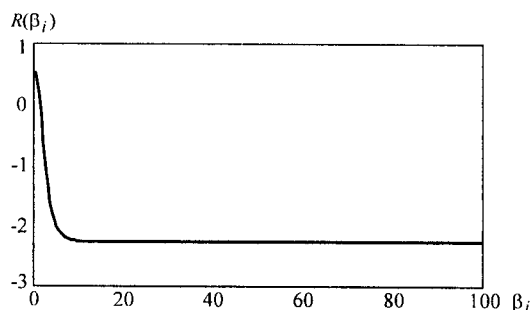
Процедура нахождения действительных неотрицательных значений:

```
RealABS(X) := | result ← 0
                | for s ∈ 0 ... length(X) - 1
                |     break if (Re(result ← X_s) ≥ 0) (Im(X_s) = 0)
                | result
```

$$H := \text{RealABS}(Hr), \quad H = 2,27859613562874, \quad F(\beta) := \sum_{k=1}^n \frac{1}{k^\beta},$$

$$R(\beta) := -H + \log(F(\beta), 2) + \frac{\beta \sum_{k=2}^n \frac{\log(k, 2)}{k^\beta}}{F(\beta)}.$$

В данной задаче β принимает неотрицательные значения. На графике 100 точек: $\beta_i := \frac{i}{2}$, $i := 0, \dots, 200$.



Начальное значение β : $\beta := 1,5$, $\beta := \text{root}(R(\beta), \beta)$, $\beta = 1,24648116775351$, $F(\beta) = 2,183$.

Расчет количества элементов в классах для выборки в 4774 элемента:

$$Q := 4774, k := 2, \dots, n, Q_1 := \frac{Q}{F(\beta)}, Q_k := \frac{Q_1}{k^\beta}, \sum_{k=1}^n Q_k = 4774, Q = \begin{pmatrix} 2186 \\ 922 \\ 556 \\ 388 \\ 294 \\ 234 \\ 193 \end{pmatrix}.$$

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Саноцкий И. В., Сидоров К. К.** Классификации токсичности и опасности химических соединений, применяемые в разных странах и международных организациях // Медицина труда и промышленная экология. 1993. № 2. С. 3.
2. **Фрумин Г. Т.** Классификация вредных веществ по степени токсичности в острых опытах // Гигиена и санитария. 1991. № 6. С. 64.
3. **Классификация и кластер** / Под ред. Дж. Вэн Райзина. М.: Мир, 1980.
4. **Саноцкий И. В.** Токсикология новых промышленных химических веществ. М.: Мир, 1967. Вып. 9. С. 7.
5. **Hodge H. C., Sterner J. H.** // Amer. Industr. Hyd. Ass. Quart. 1943. 10. P. 93.
6. **Основы** общей промышленной токсикологии / Под ред. Н. А. Толоконцева, В. А. Филова. Л.: Медицина, 1976.
7. **Методические** указания по гигиенической оценке новых пестицидов / Под ред. Л. И. Медведя. Киев, 1969.
8. **Измеров Н. Ф., Саноцкий И. В., Сидоров К. К.** Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии. М.: Химия, 1977.

9. Deichmann W. B., Gerarde H. W. Toxicology of Drugs and Chemicals. N. Y., 1969.
10. Заугольников С. Д., Кочанов М. М., Лойт А. О., Ставчанский А. И. Экспрессные методы определения токсичности и опасности химических веществ. М.: Медицина, 1978.
11. Румянцев Г. И., Новиков С. Н. // Гигиена и санитария. 1975. № 4. С. 91.
12. Петров В. Н., Яблонский А. И. Математика и социальные процессы. М.: Знание, 1980.
13. Фрумин Г. Т. // Хим.-фарм. журн. 1981. № 9. С. 52.
14. Лазарев Н. В. Неэлектролиты. Л.: ВММА, 1944.
15. Фрумин Г. Т. // Хим.-фарм. журн. 1983. № 7. С. 822.
16. Яглом А. И., Яглом И. М. Вероятность и информация. М.: Наука, 1973.
17. Сороко Э. М. Структурная гармония систем. Минск: Наука и техника, 1984.
18. Осипов А. Л., Семенов Р. Д. Модели прогнозирования токсикологических свойств химических веществ // Автометрия. 1995. № 6. С. 101.
19. Фрумин Г. Т. Метод классификации параметров токсикометрии вредных веществ // Гигиена и санитария. 1989. № 9. С. 50.
20. Миллер Г. Магическое число семь плюс или минус два // Инженерная психология. М., 1964. С. 27.

*Новосибирский государственный университет,
E-mail: alosip@mail.ru*

*Поступила в редакцию
2 октября 2002 г.*