

ПРОБИТ-АНАЛИЗ В ОЦЕНКЕ ОБЩЕЙ ТОКСИЧНОСТИ

ПРОБИТ-АНАЛИЗ

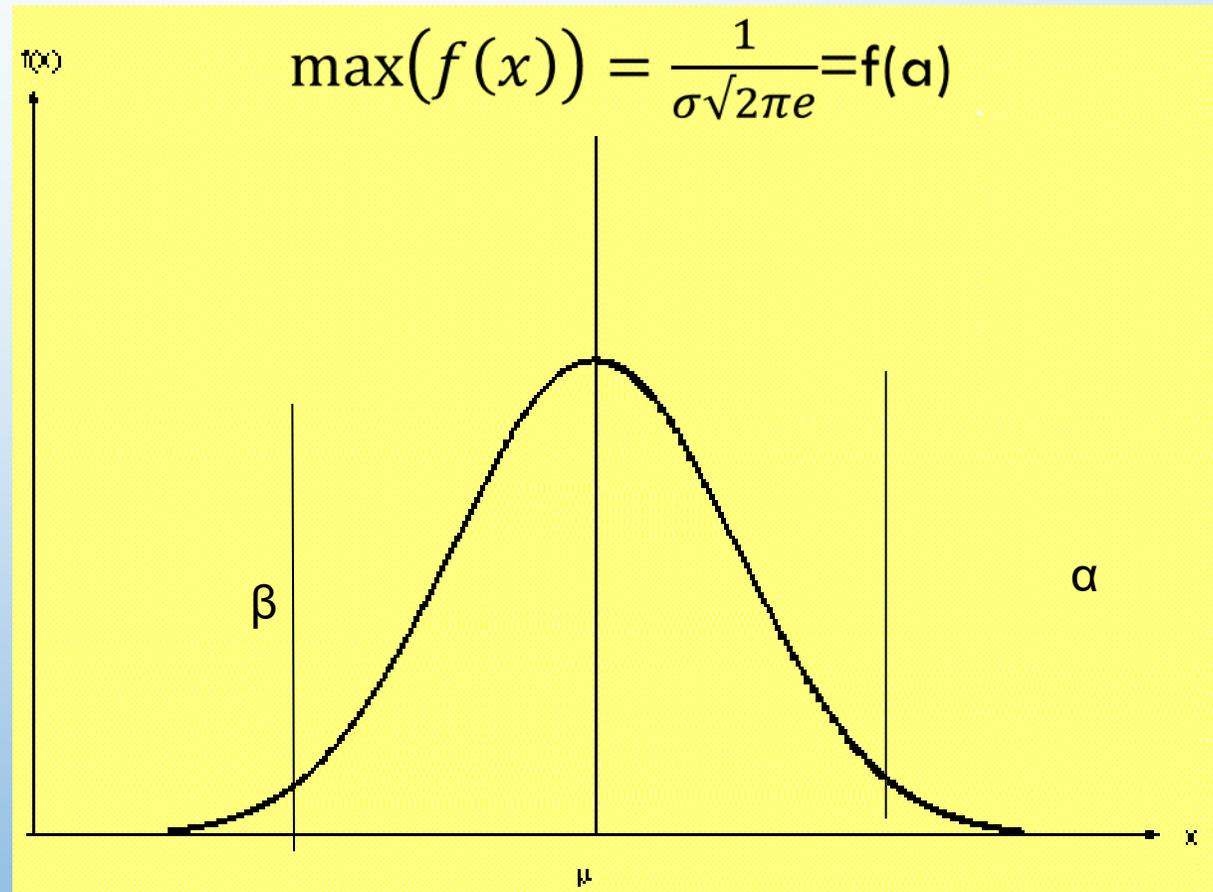
- СПЕЦИФИЧЕСКИЙ МЕТОД СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ВЛИЯНИЯ ВОЗДЕЙСТВУЮЩЕГО ФАКТОРА НА ОРГАНИЗМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ **ИНТЕНСИВНОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ** (ЛОГАРИФМА ДОЗЫ), ОСНОВАННЫЙ НА **НОРМАЛЬНОМ СТАТИСТИЧЕСКОМ РАСПРЕДЕЛЕНИИ СЛУЧАЙНОЙ ВЕЛИЧИНЫ**. ТАКОЙ ПОДХОД ПОЗВОЛЯЕТ ЭКСТРАПОЛИРОВАТЬ ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НА ПОПУЛЯЦИОННЫЙ УРОВЕНЬ.
- АНАЛИЗИРУЕМЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ – **БИНАРНЫЙ** КАЧЕСТВЕННЫЙ ПРИЗНАК (ЕСТЬ ЭФФЕКТ ИЛИ НЕТ ЭФФЕКТА), ОЦЕНИВАЕМЫЙ ПО **ЧАСТОТЕ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ЭФФЕКТА**.
- В КАЧЕСТВЕ ТАКОГО ЭФФЕКТА МОЖЕТ БЫТЬ СМЕРТЬ ЖИВОТНОГО, ИЛИ ДОСТИЖЕНИЕ КАКОГО ЛИБО ЗАДАННОГО УРОВНЯ ВЫРАЖЕННОСТИ ПРИЗНАКА (НАПРИМЕР, НАЛИЧИЕ СУДОРОГ, БОЛЕВОЙ РЕАКЦИИ)
- НАЗВАНИЕ ПРОИСХОДИТ ОТ АНГЛ. **PROBABILITY UNIT** – УСЛОВНАЯ ВЕРОЯТНОСТНАЯ ЕДИНИЦА, ПРИВЯЗАННАЯ К ЛОГАРИФМИЧЕСКОЙ ШКАЛЕ НАКОПЛЕННЫХ ЧАСТОТ СОБЫТИЯ ДО ДОСТИЖЕНИЯ ЗАДАННОЙ ДОЗЫ

ПРОБИТ-АНАЛИЗ

- МЕТОДОЛОГИЯ НА СТЫКЕ ЧАСТОТНОГО АНАЛИЗА И ТЕОРИИ ВЕРОЯТНОСТИ БЫЛА ПРЕДЛОЖЕНА *CHESTER BLISS* В РАБОТЕ, ПОСВЯЩЕННОЙ КОЛИЧЕСТВЕННОМУ АНАЛИЗУ СМЕРТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ИНСЕКТИЦИДОВ (НА ПРИМЕРЕ ДЕЙСТВИЯ НИКОТИНА) НА НАСЕКОМЫХ (ЩАВЕЛЕВУЮ ТЛЮ) В 1934 Г. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФУНКЦИИ НОРМАЛЬНОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ДЛЯ ОПИСАНИЯ ЗАВИСИМОСТИ «ДОЗА — ЭФФЕКТ» СВЯЗАНО С АНГЛИЙСКИМ МАТЕМАТИКОМ J. W. TREVAN КОТОРЫЙ В 1927 Г ПОКАЗАЛ, ЧТО ИНТЕНСИВНОСТЬ КЛЕТОЧНОГО ОТВЕТА НА ДАННУЮ ДОЗУ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА В ЛОГАРИФМИЧЕСКОМ ВИДЕ ПОДЧИНЯЕТСЯ РАСПРЕДЕЛЕНИЮ ГАУССА

НОРМАЛЬНОЕ (ГАУССОВСКОЕ) СТАТИСТИЧЕСКОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ СЛУЧАЙНОЙ ВЕЛИЧИНЫ

$$f(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(x-a)^2}{2\sigma^2}}$$



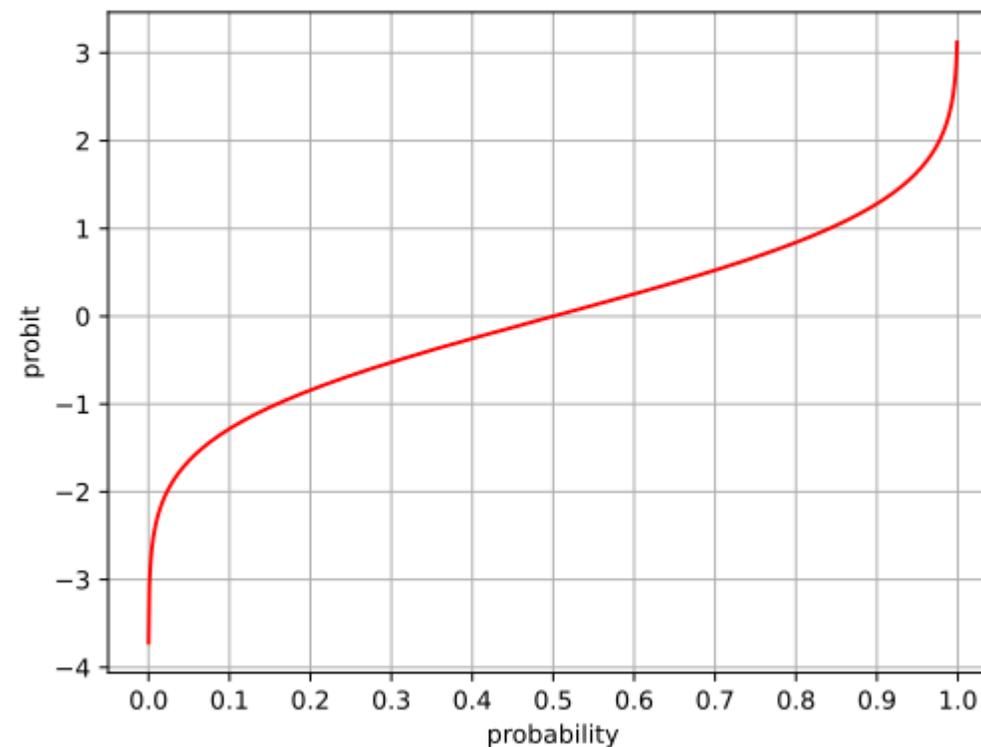
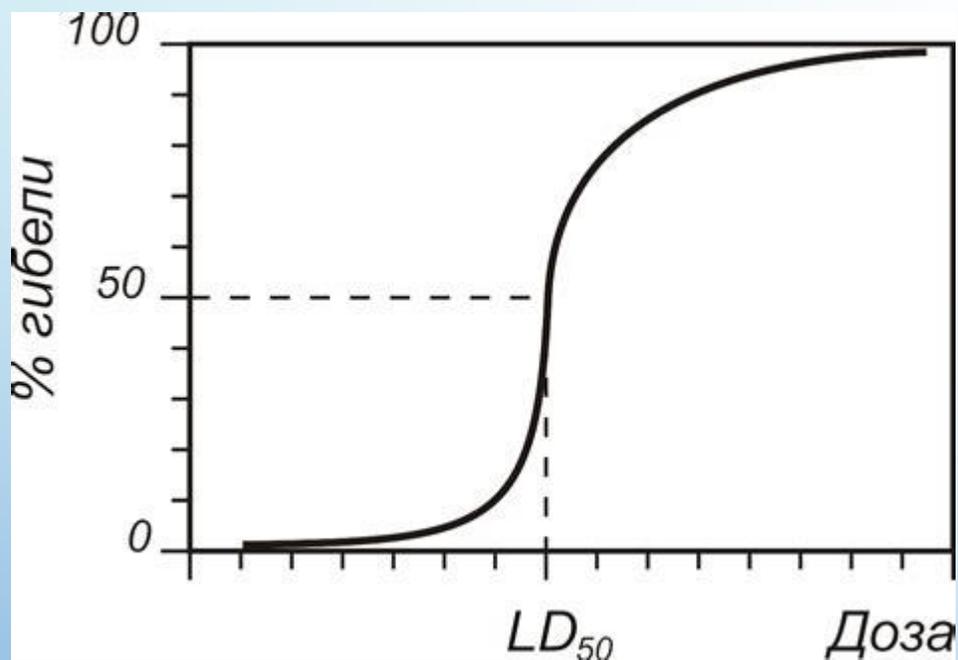
ПРИЗНАКИ НОРМАЛЬНОГО СТАТИСТИЧЕСКОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ

- Исследуемый показатель количественно измеряем, а сама величина непрерывная.
- На всем диапазоне измерений вероятность значения x больше 0 (нет «провалов»).
- Распределение имеет один максимум.
- Распределение симметрично относительно максимума
- Значения моды и медианы совпадают со средним арифметическим значением вариационного ряда
- При бесконечном увеличении (уменьшении) величины функции вероятности стремится к нулю
- График функции имеет две точки перегиба на расстоянии $\pm\sigma$ от максимума.
- **В пределах $\pm\sigma$ от среднего значения располагается 68,3 % единиц наблюдаемой совокупности, в пределах $\pm 2\sigma$ — 95,4 % единиц; в пределах $\pm 3\sigma$ — 99,7 % единиц наблюдаемой совокупности;**

УСЛОВНЫЕ ДОПУЩЕНИЯ

- ГИБЕЛЬ ЖИВОТНОГО В УСЛОВИЯХ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО ЭКСПЕРИМЕНТА ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ **ТОЛЬКО** ТОКСИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ ВВОДИМОГО ВЕЩЕСТВА. ВСЕ ОСТАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНО ДЕЙСТВУЮЩИЕ ФАКТОРЫ (ЛИНИЯ, ПИТОМНИК, ВРЕМЯ ГОДА, ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ, ПОЛ, ВОЗРАСТ, ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ, РАСТВОРИТЕЛЬ, ОСОБЕННОСТИ СОДЕРЖАНИЯ, ПИТАНИЯ И Т.Д.) НЕЙТРАЛИЗУЮТСЯ ДИЗАЙНОМ ЭКСПЕРИМЕНТА, ИЛИ ОБЪЕДИНЯЮТСЯ В «СЛУЧАЙНЫЙ» ФАКТОР (СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ, ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА И ДР.)
- ВЫРАЖЕННОСТЬ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ОДНОНАПРАВЛЕННО И МОНОТОННО СВЯЗАНА С ДОЗОЙ ИССЛЕДУЕМОГО ВЕЩЕСТВА.
- В ПРЕДЕЛАХ ОДНОЙ ДОЗЫ ГИБЕЛЬ ЖИВОТНЫХ НОСИТ ХАРАКТЕР НОРМАЛЬНОГО СТАТИСТИЧЕСКОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ
- РАНДОМИЗАЦИЯ ЖИВОТНЫХ НА ГРУППЫ И ОЧЕРЕДНОСТЬ ВЫБОРА В ГРУППЕ НОСИТ СЛУЧАЙНЫЙ ХАРАКТЕР

НОРМАЛЬНОЕ СТАТИСТИЧЕСКОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ



Для удобства пользования (чтобы уйти от отрицательных пробитов) к значениям первоначальных пробит-оценок добавили +5

ТАБЛИЦА ПРОБИТ-ФУНКЦИИ

Условная вероят- ность поражения, $P_{пор}\%$	Величина P_c									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	—	2,67	2,95	3,12	3,25	3,36	3,45	3,52	3,59	3,66
10	3,72	3,77	3,82	3,90	3,92	3,96	4,01	4,05	4,08	4,12
20	4,16	4,19	4,23	4,26	4,29	4,33	4,36	4,39	4,42	4,45
30	4,48	4,50	4,53	4,56	4,59	4,61	4,64	4,67	4,69	4,72
40	4,75	4,77	4,80	4,82	4,85	4,87	4,90	4,92	4,95	4,97
50	5,00	5,03	5,05	5,08	5,10	5,13	5,15	5,18	5,20	5,23
60	5,25	5,28	5,31	5,33	5,36	5,39	5,41	5,44	5,47	5,50
70	5,52	5,55	5,58	5,61	5,64	5,67	5,71	5,74	5,77	5,81
80	5,84	5,88	5,92	5,95	5,99	6,04	6,08	6,13	6,18	6,23
90	6,28	6,34	6,41	6,48	6,55	6,64	6,75	6,88	7,05	7,33
—	0,00	0,10	0,20	0,30	0,40	0,50	0,60	0,70	0,80	0,90
99	7,33	7,37	7,41	7,46	7,51	7,58	7,65	7,75	7,88	8,09

АЛГОРИТМ ПРОБИТ-АНАЛИЗА ЛЕТАЛЬНОСТИ

- ПРОВЕСТИ ЭКСПЕРИМЕНТ ПО ОЦЕНКЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ НЕ МЕНЕЕ ЧЕМ В 3 ДОЗАХ ВЕЩЕСТВА
- ПОЛУЧИТЬ ЗНАЧЕНИЯ ЛЕТАЛЬНОСТИ ЖИВОТНЫХ (%) ДЛЯ КАЖДОЙ ИЗ ДОЗ
- ПО ТАБЛИЦЕ ПРОБИТ-ФУНКЦИИ ПОЛУЧИТЬ ДЛЯ ЭТИХ ЗНАЧЕНИЙ ВЕЛИЧИНЫ ПРОБИТ-ОЦЕНКИ ЭФФЕКТА
- ПОЛУЧИТЬ ЗНАЧЕНИЯ ДЕСЯТИЧНЫХ ЛОГАРИФМОВ ДЛЯ ДОЗ
- ПОСТРОИТЬ КРИВУЮ «ПРОБИТ- ЛОГАРИФМ ДОЗЫ» ДЛЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ, ПРОВЕСТИ РЕГРЕССИОННЫЙ АНАЛИЗ МОДЕЛИ ($Y=KX+B$)
- ИСХОДЯ ИЗ СВОЙСТВ ПРОБИТ-ФУНКЦИИ ПОЛУЧИТЬ ИЗ ГРАФИКА ИЛИ РЕГРЕССИОННОГО УРАВНЕНИЯ ЗНАЧЕНИЯ ЛОГАРИФМА ДОЗЫ ДЛЯ ПРОБИТОВ 4, 5, 6 (СООТВЕТСТВУЮТ ВЕРОЯТНОСТЯМ 16, 50 И 86%)
- ПОЛУЧИТЬ СООТВЕТСТВУЮЩИЕ ЗНАЧЕНИЯ ДОЗ, ВОЗВЕДЯ ОСНОВАНИЕ ЛОГАРИФМА (10) В СТЕПЕНЬ ПРОБИТА
- РАССЧИТАТЬ ЗНАЧЕНИЯ ОШИБКИ СРЕДНЕЛЕТАЛЬНОЙ ДОЗЫ И ЗНАЧЕНИЕ АБСОЛЮТНО ЛЕТАЛЬНОЙ ДОЗЫ

ПРИМЕР ИЗ НИР «АНТИСТАТУС»

Доза АЭВК, мг/кг	Логарифм дозы	Наблюдаемый эффект (пало/всего)	Летальность, %	Пробит-эффект
250	2,398	0/4	0	2,50
320	2,505	2/4	50	4,33
400	2,602	3/4	75	5,67
500	2,699	4/4	100	7,27



РЕЗУЛЬТАТ ПРОБИТ-АНАЛИЗА ЛЕТАЛЬНОСТИ

- Значение LD_{16} соответствует пробит-оценке 4 (логарифм дозы = 2,491), LD_{50} – пробит-оценке 5 (логарифм дозы = 2,554), LD_{84} – пробит-оценке 6 (логарифм дозы = 2,618). Проведя процедуру возведения в степень логарифма дозы, получим значения $LD_{16} = 310$ мг/кг. $LD_{50} = 358$ мг/кг, $LD_{84} = 415$ мг/кг. Тогда $LD_{100} = LD_{84} + 0,5 * (LD_{84} - LD_{50}) = 443$ мг/кг.
- Стандартная ошибка SLD_{50} при этом определяется как разность между LD_{84} и LD_{16} , деленная на корень квадратный из удвоенного числа животных в группе, и в нашем случае = ± 37 мг/кг.

ПРИ АНАЛИЗЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ - ЗАДАЧА 1 – ОПРЕДЕЛИТЬ, ЧТО СЧИТАТЬ ЭФФЕКТОМ



- ЛАТЕНТНЫЙ ПЕРИОД (МИН)
- ВЫРАЖЕННОСТЬ СУДОРОГ МАКСИМАЛЬНАЯ И СРЕДНЯЯ (БАЛЛЫ)
- ДЛИТЕЛЬНОСТЬ СУДОРОЖНОГО ПЕРИОДА (МИН)
- СУДОРОЖНАЯ АКТИВНОСТЬ (ПЛОЩАДЬ ПОД КРИВОЙ) – (УСЛ. ЕД; БАЛЛ*МИН)
- ЛЕТАЛЬНОСТЬ В СУДОРОЖНОМ ПЕРИОДЕ (%)

ПРОБИТ-АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ

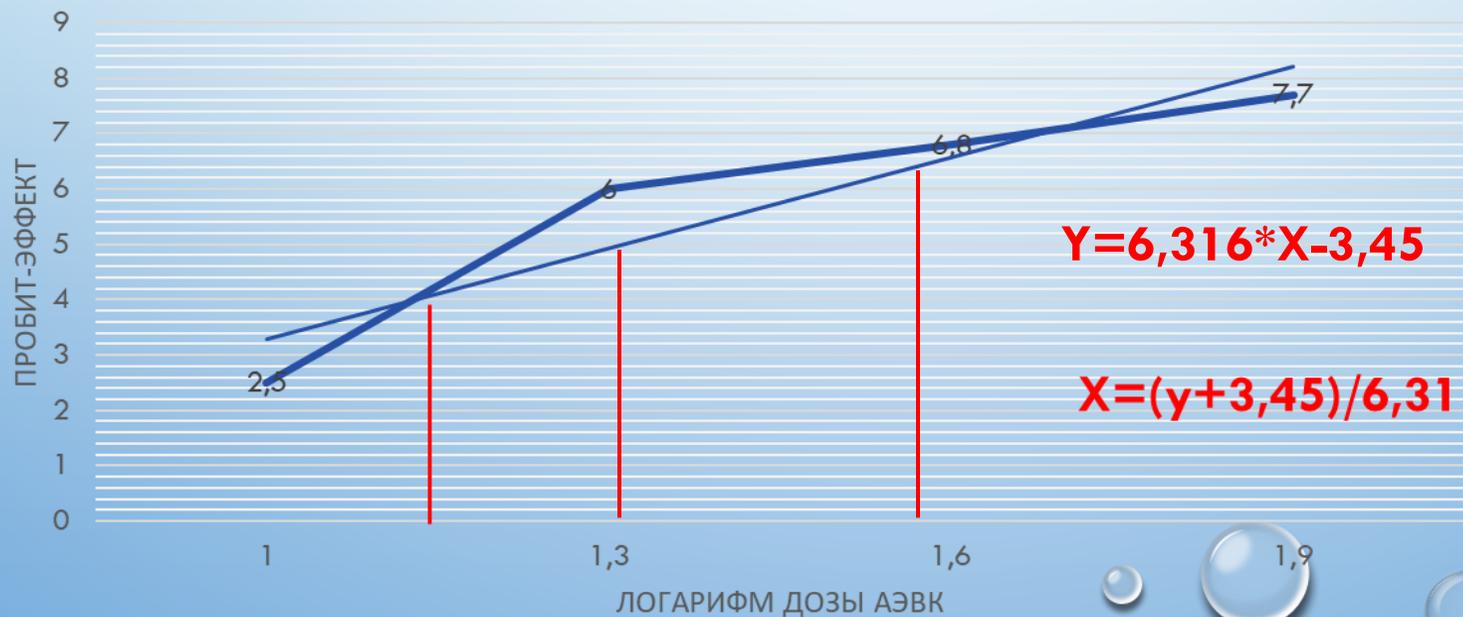
ЧАСТОТЫ ВСТРЕЧАЕМОСТИ (%) ЗНАЧЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЯ «СУДОРОЖНАЯ АКТИВНОСТЬ» ПО ГРУППАМ

Группа	Судорожная активность, усл.ед.					
	100 и <	101 -150	151 -200	201 - 250	251 - 300	301 -350
Контроль					33	67
АЭВК-11 мг/кг			100			
АЭВК-22 мг/кг	85	15				
АЭВК-65 мг/кг	100					

- отсутствие эффекта – более 200; - слабый эффект – от 150 до 200; - умеренный эффект – от 101 до 150; - **выраженный эффект – от 50 до 100**; - максимальный эффект – менее 50

ПРОБИТ-АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Доза, мг/кг	Логарифм дозы	Наблюдаемый эффект (есть/всего)	Эффективность, %	Пробит-эффект
11	1,041	0/6	0	2,50
22	1,342	7/8	85	6,04
65	1,813	6/6	100	7,60



РЕЗУЛЬТАТ ПРОБИТ-АНАЛИЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ

- ЗНАЧЕНИЕ ED_{16} СООТВЕТСТВУЕТ ПРОБИТ-ОЦЕНКЕ 4 (ЛОГАРИФМ ДОЗЫ = 1,17), ED_{50} – ПРОБИТ-ОЦЕНКЕ 5 (ЛОГАРИФМ ДОЗЫ = 1,254), ED_{84} – ПРОБИТ-ОЦЕНКЕ 6 (ЛОГАРИФМ ДОЗЫ = 1,34). ПРОВЕДЯ ПРОЦЕДУРУ ВОЗВЕДЕНИЯ В СТЕПЕНЬ ЛОГАРИФМА ДОЗЫ, ПОЛУЧИМ ЗНАЧЕНИЯ $ED_{16} = 15$ МГ/КГ. **$ED_{50} = 18$ МГ/КГ**, $ED_{84} = 22$ МГ/КГ. ТОГДА $ED_{100} = ED_{84} + 0,5 * (ED_{84} - ED_{50}) = 24$ МГ/КГ
- СТАНДАРТНАЯ ОШИБКА SED_{50} ПРИ ЭТОМ ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ КАК РАЗНОСТЬ МЕЖДУ ED_{84} И ED_{16} , ДЕЛЕННАЯ НА КОРЕНЬ КВАДРАТНЫЙ ИЗ УДВОЕННОГО ЧИСЛА ЖИВОТНЫХ В ГРУППЕ, И В НАШЕМ СЛУЧАЕ = **± 2 МГ/КГ**

СООТНОШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

- ПРОВЕДЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОКАЗАЛИ, ЧТО СУБСТАНЦИЯ АЭВК МОЖЕТ БЫТЬ ОХАРАКТЕРИЗОВАНА КАК СОЕДИНЕНИЕ С **ВЫСОКИМ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ИНДЕКСОМ** ($TI = LD_{50} / ED_{50} = 358 / 18 = 19,9$) ПРИ ВНУТРИМЫШЕЧНОМ ВВЕДЕНИИ В КАЧЕСТВЕ СРЕДСТВА КУПИРОВАНИЯ ФЕНИЛКАРБАМАТНЫХ СУДОРОГ.