

Построение математической модели для прогнозирования безопасных уровней воздействия потенциально токсических веществ

*В.М. Пазынич, проф., А.В. Подлозный, к.м.н., Н.В. Нестеренко,
Ю.Д. Сушко, к.м.н., В.В. Рудай*

Государственный медицинский университет

Одной из актуальных задач профилактической токсикологии является установление безопасных уровней воздействия вредных веществ в различных объектах окружающей среды. Решение этой проблемы во многом определяется разработкой и применением методов прогнозирования регламентов с использованием математического моделирования.

Живой организм, являющийся объектом исследования в биологии и медицине, представляет собой сложную систему. В связи с этим нередко исследователь выбирает упрощенный подход, который приемлем для конкретной задачи. Только с помощью математического моделирования и применения современной вычислительной техники и персональных компьютеров появляется возможность исследования поведения биологической системы в условиях, которые трудно создать в эксперименте или зафиксировать изменения в её поведении.

Одной из наиболее сложных проблем применительно к биологическим системам является трудность их изоляции от факторов внешней среды. Не всегда удается управлять всеми входными параметрами, нет постоянства во времени их компонентов. Поэтому особо актуальной является задача разработки и совершенствования теории, подходов, принципов и методов, используемых в экспериментальных исследованиях, а также трактовка, интерпретация возникающих сдвигов в сравнении с биологической нормой [1].

Определение влияния концентрации вредного вещества на биологическую систему сложно и неоднозначно. Ещё Н.В. Лазарев [2] отмечал, что зависимость между концентрациями и дозами, с одной стороны, и эффектом — с другой, может быть графически изображена различными зависимостями:

- действие яда правильно возрастает с концентрацией (линейная зависимость);
- в начале слабые изменения концентраций вызывают большие различия в действии, затем большие изменения концентраций вызывают только слабое возрастание эффекта;

- с ростом концентраций или дозы действие сначала возрастает слабо, а затем стремительно;
- выявляются S-образные кривые;
- зависимость между эффектом и дозой выражается графически только весьма неправильной линией.

В настоящее время все варианты дозовых зависимостей объединяются в три группы: S-образные, показательные (экспоненциальные) кривые, сложные зависимости.

По мнению [3], зависимость «доза – эффект» может иметь S-образный вид в связи с особенностями взаимодействия химического вещества с биологической системой. Считается, что данное взаимодействие имеет случайный характер и подчиняется закону действующих масс.

В экспериментах по оценке интегральной (общей) реакции организма выявляются те же виды зависимостей эффекта от концентрации и времени, которые известны по оценке реакций отдельных функций организма: S-образные, экспоненциальные кривые и отличные от них зависимости. Если при этом учесть, что группа «парадоксальных» эффектов чрезвычайно разнородна и формировалась по принципу объединения всех зависимостей, которые отличаются от S-образных и экспоненциальных, то результаты следует признать предопределенными.

Как указывают [4], важность результатов состоит в том, что выявление S-образных и экспоненциальных кривых обнаруживает ряд закономерностей, которые могут быть сформулированы следующим образом:

- в начальных стадиях интоксикации большим дозам соответствует большая выраженность эффекта, причем эффект стремится к максимуму при приближении доз к DL50;
- в диапазоне эффективных доз (от $Limch$ до DL50) эмпирические зависимости могут быть успешно аппроксимированы как логистической кривой, так и модифицированной экспонентой;
- расширение диапазона исследованных доз приводит к преимуществу S-образной аппроксимации перед экспоненциальной;
- высокая вариабельность значений эффектов, причем с уменьшением доз она возрастает.

Такие результаты хорошо согласуются с важнейшими обобщениями, известными в токсикологии.

Одно из них состоит в признании того, что большей дозе, как правило, соответствует большая выраженность эффекта. Чем больше различие между сопоставимыми дозами, тем отчетливее эта закономерность. Так, дозы, вызывающие смертельный эффект, всегда выше доз, которые оцениваются как

пороговые в хронических опытах. При относительно же небольшом шаге между дозами такая зависимость выявляется далеко не во все сроки исследования. Определение оптимальных для ее выявления сроков представляется задачей довольно сложной [4-7], особенно при оценке общей (интегральной) реакции организма. В значительной степени эти сложности обусловлены различиями в динамике эффектов отдельных реакций организма.

При низких интенсивностях химического воздействия (малые, надпороговые дозы) стадия физиологической адаптации (снижение эффекта после его первичного повышения) может не выявляться [8]. В настоящее время в токсикологии общепризнанно, что стадия первичных реакций наблюдается, как правило, через полмесяца после начала затравок, а через 1 мес сменяется стадией физиологической адаптации.

Однако, тактика защиты (самосохранения) биологической системы состоит во включении механизмов срочной и хронической адаптации [4]. Срочная адаптация есть не что иное, как экстренная мобилизация резервов биологической системы. Естественно ожидать при этом, что ответ биологической системы на воздействие большей дозы будет более выраженным.

Многие исследователи считают, что токсические вещества в начале своего действия часто вызывают у биологической системы явления возбуждения, в частности возбуждение нервной системы [9].

Понятие вредного действия на биологическую систему на начальном этапе эксперимента возможно только на основе предварительных знаний о функционировании этой системы и ее специфических особенностях. Однако практическая реализация оценки влияния вредного вещества на биологическую систему в начальный момент времени практически невозможна. Поэтому следует вначале решить подобную задачу на уровне математического моделирования. Только в результате согласованности полученной математической модели с ранее принятыми зависимостями «концентрация – время – эффект» можно перенести ее в практическую реализацию.

Учитывая чрезвычайную сложность поставленной задачи, приняты определенные допущения и ограничения, без которых решение задачи не представляется возможным, так как введение каждого нового показателя, характеризующего организм как биологическую систему, значительно усложняет процесс математического моделирования. Кроме того введены определенные гипотезы, без которых невозможно создание модели.

Предполагается, что функционирование отдельных биологических систем U_j , отражающих его состояние, параметры организма $\xi 1_i$ (пол, возраст, масса и т.д.), $\xi 2_k$ (параметры микроклимата: температура, влажность и т.д.), $\xi 3_l$ (концентрация вредного вещества в биологической системе) связаны между собой соотношением, имеющим физический смысл, т.е.

$$U_j = U_j (\xi_{1i}, \xi_{2k}, \xi_{3l}) \quad (1)$$

В силу того, что жизненные явления происходят во времени, зависимость (1) представляется в виде:

$$U_j = U_j [\xi_{1i}(t), \xi_{2k}(t), \xi_{3l}(t)], \quad (2)$$

где t — параметр, соответствующий времени ($0 < t < T_{ж}$);

$T_{ж}$ — период жизни организма.

Период жизни зависит от функционирования отдельных систем организма. Поэтому с учетом соотношения (2) можно записать:

$$T_{ж} = T_{ж} \{U_j [\xi_{1i}(t), \xi_{2k}(t), \xi_{3l}(t), t]\}. \quad (3)$$

Следует отметить, что количество вредного вещества (Q), поступающего в биологическую систему, тесно связано с массой биологической системы (R_0) до введения вредного вещества и массой после его введения (R).

Параметр τ является одной из биологических характеристик, определяющей выведение вредного вещества из биологической системы, и отражает влияние вещества на функционирование отдельных систем организма.

Относительное отклонение параметров функционирования от нормы любой системы организма описывается соотношением:

$$y_j = \frac{1}{2 \ln^2 2} \frac{d^2 f_j(R_0)}{dR^2} a_j k_j \tau_j Q \frac{(1 - 2^{-\frac{t-t_0}{\tau_j}})^2}{\frac{t-t_0}{\tau_j}} \left[1 + \frac{1}{3 \ln 2} \frac{d^3 f_j(R_0)}{dR^3} k_j \tau_j Q (1 - 2^{-\frac{t-t_0}{\tau_j}}) \right], \quad (4)$$

где y_j — относительное отклонение параметров функционирования биологической системы от нормы;

R — масса биологической системы;

Q — количество вредного вещества;

K_j — коэффициенты пропорциональности;

τ_j — время выведения вредного вещества из биологической системы;

t — время жизни биологической системы;

a_j — коэффициенты согласия.

Для представления математической модели (4) в упрощённом виде, введем следующие обозначения:

$$B_j = \frac{1}{2 \ln^2 2} \frac{d^2 f_j(R_0)}{dR^2} a_j k_j \tau_j = const, \quad (5)$$

$$\gamma_j = \frac{1}{3 \ln 2} \frac{\frac{d^3 f_j(R_0)}{dR^3}}{\frac{d^2 f_j(R_0)}{dR^2}} k_j \tau_j = const, \quad (6)$$

$$C_j = \gamma_j Q, \quad (7)$$

$$\alpha_j = \frac{(1 - 2^{-\frac{t-t_0}{\tau_j}})^2}{\frac{t-t_0}{\tau_j}} [1 + C_j (1 - 2^{-\frac{t-t_0}{\tau_j}})], \quad (8)$$

$$\beta_j = \frac{y_j}{b_j Q}, \quad (9)$$

$$t = \frac{t - t_0}{\tau_j}. \quad (10)$$

Из соотношений (5)-(9) имеем:

$$\beta_j = \alpha_j. \quad (11)$$

Параметр α_j является функцией двух переменных, то есть

$$\alpha_j = \alpha_j(C_j, t_j). \quad (12)$$

Таким образом, эффект (α_j) зависит от концентрации (C_j) и времени (t_j). При этом все величины являются безразмерными [10].

На рис. 1 представлена зависимость $\alpha_j(C_j, t_j)$.

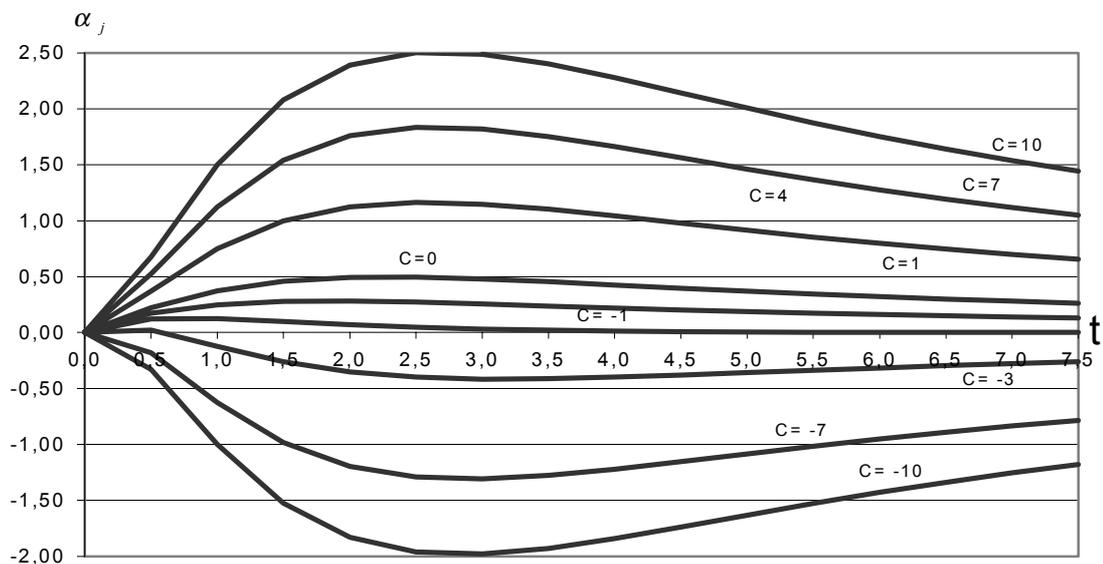


Рисунок 1. Зависимость эффекта (α_j) от концентрации (C) и времени (t) (C — варьируется от -10 до 10; t — на интервале от 0 до 8)

Функция α_j имеет экстремумы, положение которых на оси t_j зависит от параметра C_j .

Анализ полученных графиков показывает, что при $C_j \geq -1$ имеет один экстремум — максимум, при $C_j < -1$ имеет два экстремума — максимум и минимум. То есть, при $C_j \geq -1$ математическая модель отклоняется от контроля в сторону увеличения ее количественного выражения.

При $C_j < -1$ первая ответная реакция биологической системы будет также всегда положительна, что указывает на защитную реакцию биологической системы в начальный момент времени при действии любого внешнего фактора.

Анализ кривых на рис. 1 показывает, что отклонение от контроля параметров функционирования состояния биологической системы при различных концентрациях вредного вещества не остается в положении экстремума, а со временем приближается к исходному уровню вследствие развития в биологической системе адапционных процессов. Естественно, что при больших концентрациях вредного вещества возможна гибель биологической системы. При этом отклонения могут стремиться к максимальным или достичь положений экстремумов. Уровень функциональных отклонений в биологической системе будет различным по сравнению с контролем в зависимости от C_j , в который заложена и величина концентрации вредного вещества.

Очень важно в процессе эксперимента выявить те изменения в функциональном состоянии организма, которые возникают в начальный момент времени проведения эксперимента — в стадии первичных реакций, так как в процессе адаптации они могут измениться.

На рис. 1 видно, что в начальный момент времени модель ведет себя своеобразным образом. Вопрос о том, какого вида кривая (S-образная или экспоненциальная) является лучшей аппроксимацией, остается при этом нерешенным. Следовательно, необходимо более тщательное изучение поведения математической модели в промежутке от 0 до 4 единиц безразмерного времени, а также от 0 до 0,4 и от 0 до 0,2. Результаты представлены на рис. 2-4.

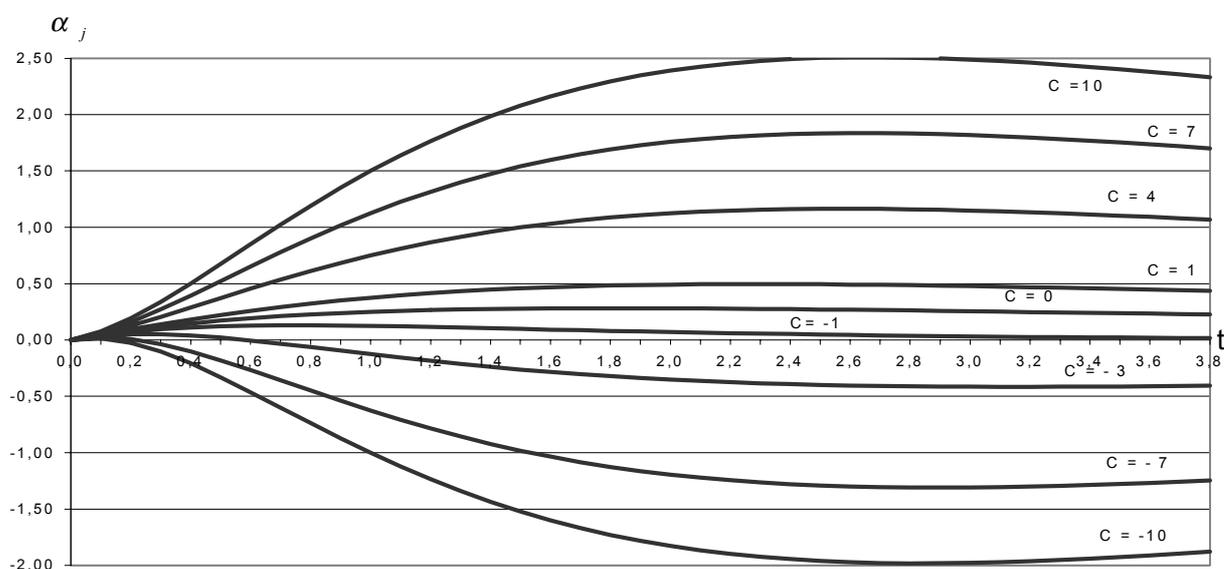


Рисунок 2. Зависимость эффекта (α_j) от концентрации (C) и времени (t) (C — варьирует от 10 до -10; t — на интервале от 0 до 4).

Анализ данного графика показывает, что на интервале 0-0,2 единиц времени функция имеет положительное значение. Для большей наглядности рассмотрим отклонение от нормы математической модели на интервале от 0 до 0,4 единиц времени. На рис. 3 представлена зависимость эффекта от концентрации и времени на данном интервале.

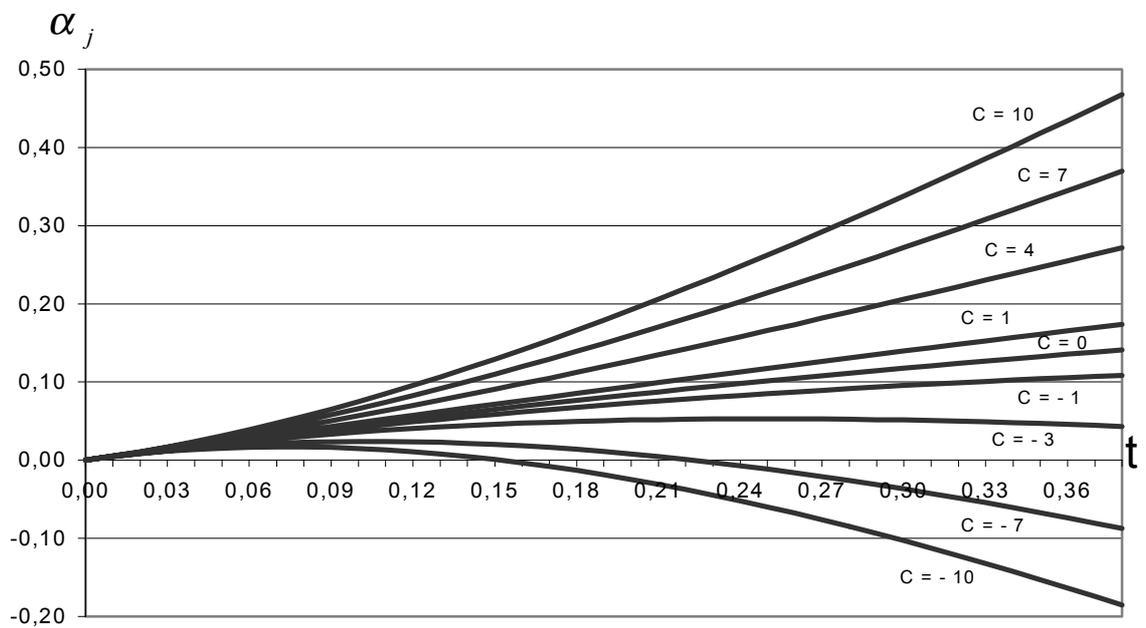


Рисунок 3. Зависимость эффекта (α_j) от концентрации (C) и времени (t)
(C — варьирует от 10 до -10; t — на интервале от 0 до 0,4).

Для большей наглядности на рис. 4 представлена зависимость эффекта от концентрации и времени на интервале от 0 до 0,2 временных единиц.

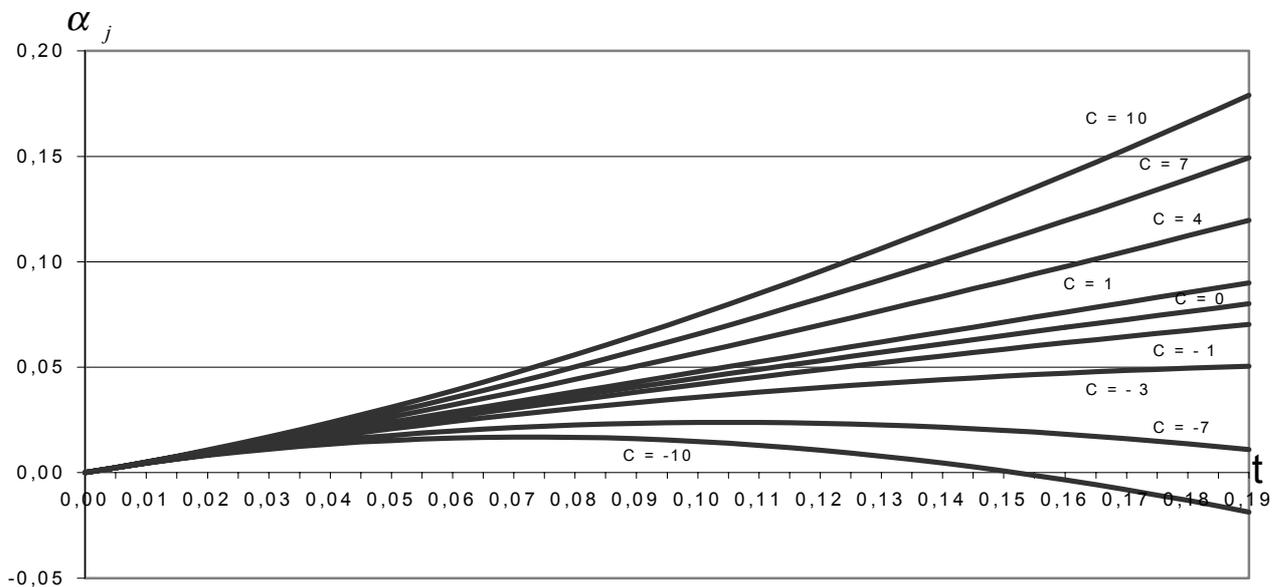


Рисунок 4. Зависимость эффекта (α_j) от концентрации (C) и времени (t).
(C — варьирует от 10 до -10; t — на интервале от 0 до 0,2).

Анализируя рис. 1-4, следует отметить, что вопрос об аппроксимации конкретной кривой можно решать только на каком-то конкретном участке времени. То есть, на одном участке времени можно говорить об

аппроксимации логистической кривой, на другом же участке следует утверждать об аппроксимации модифицированной экспонентой.

Логистическая кривая хорошо описывает процессы нарастания эффекта, особенность которых состоит в том, что "ограничивающий фактор" начинает действовать на биологическую систему только после некоторого момента времени, до которого процесс развивался в соответствии с экспоненциальным законом (рис. 4). Этому моменту соответствует точка перегиба — экстремум (рис. 1, 2).

Модифицированная экспоненциальная кривая также хорошо описывает процессы с нарастанием эффекта при условии, что на биологическую систему постоянно воздействует "ограничивающий фактор", причем эффективность его влияния растет вместе с ростом достигнутого уровня.

S-образная же кривая описывает два последовательных лавинообразных процесса: один — с ускорением, другой с затуханием, включая как логистический, так и экспоненциальный компоненты. Особую важность это приобретает тогда, когда нужно учесть самые начальные первичные реакции в функциональном состоянии биологической системы с целью использования и экстраполяции на отдалённые промежутки времени. Следовательно, при установлении тройной зависимости «концентрация – время – эффект» необходимо отдать предпочтение S-образной зависимости.

Данная математическая модель прогнозирования безопасных уровней допустимого содержания вредных веществ в атмосферном воздухе позволяет более тонко подойти к построению плана эксперимента, а получение данных о самом начальном поведении биологической системы даёт возможность вносить соответствующие коррективы по ходу самого эксперимента, образуя обратную связь. Особое значение такой подход приобретает при установлении безопасных уровней воздействия химических веществ в краткосрочных экспериментах, а так же, когда речь идёт об установлении величин, осреднённых на определённый промежуток времени (дифференцированных по времени), с заданной вероятностью (уровень значимости $p \leq 0,05$).

Литература

- Трахтенберг И.М., Тимофиевская А.А., Квятковская И.Я. Методы изучения хронического действия химических и биологических загрязнителей. —Рига: Зинатне, 1987. —172 с.
- Лазарев Н.В. Основы промышленной токсикологии. —М. —Л., 1938. —388 с.
- Clark A.I. Mode of action of drug on cells. —L., 1933.
- Копанев В.А., Гинзбург Э.Х., Семёнова В.Н. Метод вероятностной оценки токсического эффекта. —Новосибирск, 1988. —12 с.

- Красовский Г.Н. Применение математических методов для оценки и прогнозирования реальной опасности, накопленных пестицидов во внешней среде и организме. — Киев, 1971. — С. 47-52.
- Сперанский С.В. Экспериментальные исследования по токсикометрии // Гигиена и санитария. — 1977. — № 9. — С. 76-79.
- Саноцкий И.В., Авилова Г.Г. К вопросу вероятностной оценки действия яда на организм // Гигиена труда и профзаболеваний. — 1978. — № 10. — С. 15-19.
- Саноцкий И.В. Главная теоретическая проблема профилактической токсикологии — дифференциация адаптации и компенсации. // Тезисы докладов на Всесоюзной учредительной конференции по токсикологии. — М., 1980. — С. 9-21.
- Елизарова О.В. Определение пороговых доз промышленных ядов при пероральном введении. — М., 1971. — 192 с.
- Шандала М.Г., Пазынич В.М., Подлозный А.В. К вопросу о прогнозировании предельнодопустимых концентраций атмосферных загрязнений на основе краткосрочного эксперимента. // Гигиена и санитария. — 1977. — № 3. — С. 74-79.