

А.И. Бородулин, Б.М. Десятков, С.Р. Сарманаев, А.Н. Шабанов, В.В. Марченко

О преобразовании зависимости «эффект–доза» в реальной турбулентной атмосфере

НИИ аэриобиологии ГНЦ ВБ «Вектор», пос. Кольцово, Новосибирская обл.

Поступила в редакцию 29.11.2000 г.

На основании известной функции плотности вероятности дозы в реальной турбулентной атмосфере, на примере конкретной зависимости эффекта от дозы рассматриваются свойства функции плотности вероятности эффекта.

В литературе описано множество соотношений, позволяющих оценить результаты воздействия факторов внешней среды на объекты живой природы [1–13]. Количественную меру воздействующего фактора, выраженную в любых единицах, будем называть дозой, а реакцию действия таких факторов на организмы – эффектом. При аэрогенном заражении теплокровных организмов аэрозольными и газовыми атмосферными примесями дозу D можно определить как количество вредного вещества, попавшего в легкие, а под эффектом E понимать долю (процент) однородной популяции организмов, получающей поражение в результате воздействия фиксированной дозы. Зависимость $E = E(D)$ можно оценить теоретически и в ряде случаев получить экспериментально.

Данная задача, особенно в применении к человеку, является особо сложной из-за невозможности проведения прямых экспериментов. В этой ситуации можно применять методы оценки кривой «эффект–доза», основанные на экстраполяции экспериментальных данных, полученных на приматах и других лабораторных животных. Такая процедура, например, обоснована в [14]. Рассматривавшаяся выше доза является детерминированной (не случайной) величиной. В реальной атмосфере, которая всегда является турбулентной, доза становится случайной характеристикой. Поэтому эффект также становится случайной величиной и при решении конкретных практических задач необходимо рассматривать вероятность превышения эффектом некоторого порогового значения $P = P(E \geq E_0)$, где E_0 – пороговое значение эффекта. В данной статье на основании известной функции плотности вероятности дозы в реальной турбулентной атмосфере $f = f(D)$ на примере конкретной зависимости $E = E(D)$ рассматриваются свойства функции плотности вероятности эффекта $g = g(E)$.

Доза, полученная организмом за интервал времени от t до $t + T$, равна

$$D = \int_t^{t+T} Q C(x) dx, \quad (1)$$

где Q – мгновенное значение объемной скорости поступления воздуха в легкие; C – мгновенное значение концентрации примеси. Далее будем считать условия распространения примеси стационарными, а $Q = \text{const}$ некоторой эффективной скоростью поступления вредных веществ в легкие. Тогда (1) примет вид

$$D = Q \int_t^{t+T} C(x) dx. \quad (2)$$

Таким образом, с точностью до постоянного множителя доза является интегральной по времени концентрацией распространяющейся примеси. Она является локальной, определенной для каждой точки пространства характеристикой. Функция плотности вероятности интегральной концентрации примеси была получена нами ранее теоретически и подтверждена в экспериментах на аэродинамической трубе [15]. Если дозу измерять в единицах ее математического ожидания \bar{D} , то ее функция плотности вероятности имеет следующий вид:

$$f(D) = [1 - \text{erf}(\beta)] \delta(D) + \frac{\beta}{\sqrt{\pi}} \{ \exp[-\beta^2 (D-1)^2] - \exp[-\beta^2 (D+1)^2] \}, \quad (3)$$

где $\text{erf}(\dots)$ – обозначение интеграла вероятности; β – параметр; $\delta(\dots)$ – дельта-функция.

В (3) первый член описывает вероятность наблюдения нулевых значений дозы. Он непосредственно связан с эффектом перемерзаемости концентрации, т.е. вероятностью наблюдения нулевых значений концентрации [15]. Параметр β можно определить по значениям математического ожидания дозы \bar{D} и ее дисперсии σ^2 (см. [15]):

$$\frac{\sigma^2}{\bar{D}^2} = \text{erf}(\beta) \left(1 + \frac{1}{2\beta^2} \right) - 1 + \frac{1}{\sqrt{\pi}\beta} \exp(-\beta^2). \quad (4)$$

В рассматриваемом нами случае математическое ожидание дозы равно $\bar{D} = QT\bar{C}$, где \bar{C} – математическое ожидание концентрации. Дисперсия дозы определяется соотношением [16]:

$$\sigma^2 = 2Q^2 \sigma_c^2 \int_t^{t+T} (T-t_1) r(t_1) dt_1, \quad (5)$$

где σ_c^2 – дисперсия концентрации примеси; $r(t)$ – нормированная автокорреляционная функция пульсаций концентрации примеси. В работе [17] нами был установ-

лен вид корреляционной функции $r(t)$. Поэтому (5) приобретает вид

$$\sigma^2 = 2Q^2 \sigma_c^2 \tau^2 \left[\frac{T}{\tau} - 1 + \exp\left(-\frac{T}{\tau}\right) \right], \quad (6)$$

где τ – эйлеров временной масштаб пульсаций концентрации, оценивающий характерную протяженность корреляционной функции во времени. Введем интенсивность пульсаций концентрации примеси $I = \sigma_c / \bar{C}$, тогда из (4) и (6) следует

$$2I^2 \frac{1}{\zeta^2} [\zeta - 1 + \exp(-\zeta)] = \text{erf}(\beta) \left(1 + \frac{1}{2\beta^2} \right) - 1 + \frac{1}{\sqrt{\pi} \beta} \exp(-\beta^2) = \varphi, \quad (7)$$

где $\zeta = T/\tau$. Представление о зависимости I от β дают данные, приведенные в табл. 1.

Таблица 1

Зависимость интенсивности пульсаций концентрации примеси от β

I	0,06	0,13	0,25	0,5	1	2	4	8	16
β	11,31	5,66	2,83	1,41	0,64	0,23	0,07	0,02	0,004

Если $\zeta \rightarrow 0$, то $\varphi \rightarrow I^2$ и соответствующее β можно найти решением уравнения (7). Если $\zeta \rightarrow \infty$, то $\varphi \rightarrow 0$ как $\varphi \approx 2I^2/\zeta$, а $\beta \rightarrow \infty$ как $\beta \approx \sqrt{\zeta}/(2I)$. Асимптотические свойства получающейся при этом функции плотности вероятности дозы сведены в первых трех колонках табл. 2.

Таблица 2

Асимптотические свойства функции плотности вероятности дозы и функции распределения эффекта

$\zeta \rightarrow 0$	$I \rightarrow 0$	$f(D) = \delta(D-1)$	$G(E) = \begin{cases} 0 & D(E) < 1 \\ 1 & D(E) \geq 1 \end{cases}$
$\zeta \rightarrow 0$	$I \rightarrow \infty$	$f(D) = \delta(D)$	$G(E) = 1$
$\zeta \rightarrow \infty$	$I \neq 0$	$f(D) = \delta(D-1)$	$G(E) = \begin{cases} 0 & D(E) < 1 \\ 1 & D(E) \geq 1 \end{cases}$

Заметим, что приведенные в первой строке табл. 2 данные для $I \rightarrow 0$ формально не относятся к решаемой задаче, поскольку мы рассматриваем преобразование кривой «эффект–доза» в турбулентной атмосфере, где $I \neq 0$.

Далее получим функцию распределения эффекта. Для определенности зададимся широко известным видом зависимости «эффект–доза» [18]:

$$E = 1 - \exp\left(-\frac{0,69}{D_{50}} D\right). \quad (8)$$

Значение $D = D_{50}$ соответствует в формуле (8) величине 50%-го эффекта. Положим также $D_{50} = \bar{D}$, тогда для введенных выше безразмерных величин будем иметь $E = 1 - \exp(-0,69D)$.

Мгновенные значения эффекта и дозы связаны соотношением типа (8), поэтому имеет место равенство $g(E) dE = f(D) dD$ [16]. Отсюда получаем выражение для функции распределения эффекта в турбулентной атмосфере

$$G(E) = \int_0^{D(E)} f(x) dx. \quad (9)$$

В последней колонке табл. 2 приведены асимптотические значения $G(E)$, полученные согласно (9) и соответствующие приведенным в третьей колонке табл. 2 асимптотическим функциям плотности вероятности. В общем случае для определения закона распределения эффекта необходимо задать время набора дозы T , эффективную объемную скорость дыхания биологического объекта Q и математическое ожидание концентрации вредной примеси \bar{C} . Дополнительно надо знать эйлеров временной масштаб пульсаций концентрации τ и ее дисперсию σ_c^2 . Для рассматриваемой нами зависимости «эффект–доза» надо также знать параметр D_{50} . Перечисленные величины являются необходимыми и достаточными для вычисления вероятности превышения эффектом заданного порогового значения $P = P(E \geq E_0)$. При этом $P(E \geq E_0) = 1 - G(E_0)$. Расчет $G(E)$ следует производить по (9) с использованием функции $f(D)$ (3) и зависимости $D = D(E)$, которая является обратной функцией к кривой типа (8).

На рис. 1 приведены кривые, рассчитанные для трех значений интенсивности пульсаций концентрации примеси. Рис. 1 соответствует переменяемости концентрации примеси, равной 0,11; 0,84 и 1.

Для приведенного рисунка по-прежнему считается, что преобразование дозы в эффект производится по соотношению (8), $D_{50} = \bar{D}$ и доза измеряется в единицах $\bar{D} = QT\bar{C}$. Мы видим, что при малых значениях интенсивности пульсаций концентрации примеси (рис. 1,а) зависимость $P = P(E \geq E_0)$ для разных ζ близка к ступеньке, которая соответствует асимптотическим свойствам $G(E)$, приведенным в табл. 2. Увеличение интенсивности пульсаций концентрации примеси (рис. 1,б) приводит к тому, что кривые начинают различаться между собой. Отметим, что при $E_0 < 0,5$ значения $P = P(E \geq E_0)$ для $\zeta = 1$ меньше, чем значения $P = P(E \geq E_0)$ для $\zeta = 10$ и 100. Это значит, что доза, набранная при малой концентрации примеси за продолжительное время, будет соответствовать большей вероятности эффекта, чем такая же доза, набранная за короткое время при большом значении концентрации примеси. Это различие может достигать десятков процентов. Противоположная картина наблюдается при $E_0 > 0,5$. И наконец, в другом предельном случае (рис. 1,в), когда наблюдаются исключительно большие интенсивности пульсаций концентрации примеси, почти всегда $P = P(E \geq E_0)$ при $\zeta = 1$ меньше значений вероятности превышения дозой заданного порога для $\zeta = 10$ и 100. Однако здесь уже следует вести речь об отличиях $P = P(E \geq E_0)$ для разных ζ на порядок и более. В этом случае кривые также соответствуют асимптотикам $G(E)$, приведенным в табл. 2.

Результаты показывают, что пульсации концентрации атмосферных примесей оказывают сильное влияние на зависимость «эффект–доза». Даже незначительное изменение концентрации примеси и времени набора дозы может привести к существенному изменению вероятности эффекта. Все эти эффекты следует учитывать при решении различных прикладных и медико-биологических задач.

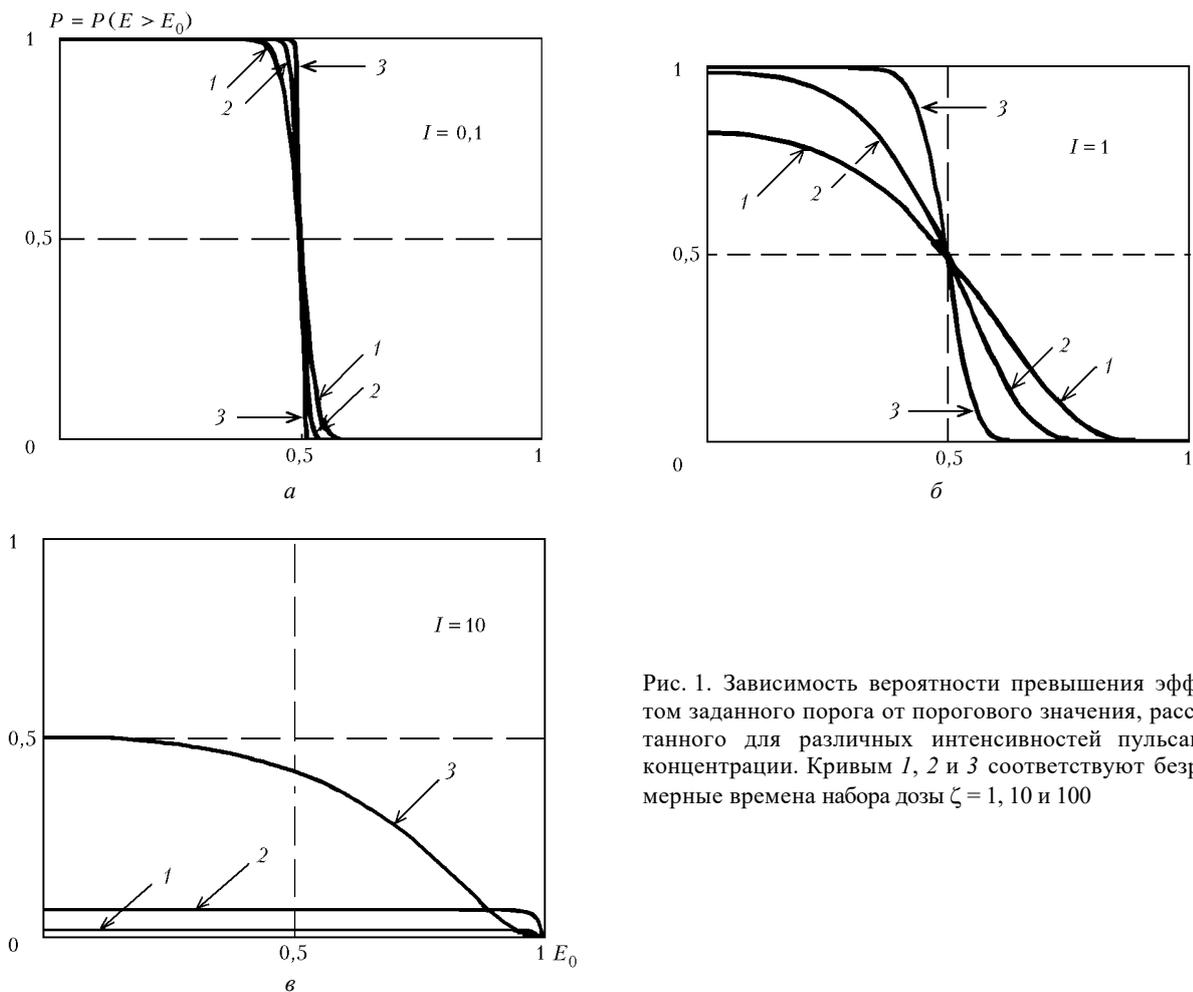


Рис. 1. Зависимость вероятности превышения эффектом заданного порога от порогового значения, рассчитанного для различных интенсивностей пульсации концентрации. Кривым 1, 2 и 3 соответствуют безразмерные времена набора дозы $\zeta = 1, 10$ и 100

1. Аглинцев К.П. О биологическом действии ионизирующих излучений // Успехи физ. наук. 1947. Т. 32. Вып. 3. С. 316–332.
2. Ашмарин И.П., Воробьев А.А. Статистические методы в микробиологических исследованиях. Л.: Медгиз, 1962. 260 с.
3. Ван дер Варден Б.Л. Математическая статистика. М.: Изд-во иностр. лит., 1960. 342 с.
4. Владимиров Ю.А. Фотохимия и люминесценция белков. М.: Наука, 1965. 284 с.
5. Гольдфарб Д.М., Ильяшенко Б.Н. Влияние температуры на дизентерийный фаг и на его взаимодействие с бактериальной клеткой // Изменчивость микроорганизмов и иммунитет. Изд. 2-го Моск. мед. ин-та, 1959. С. 170–182.
6. Ли Д.Е. Действие радиаций на живые клетки. М.: Атомиздат, 1963. 276 с.
7. Лучник Н.В., Ливчак Я.Б. Об интерпретации кривых «время – эффект» // Применение математических методов в биологии. Л.: Изд-во ЛГУ, 1963. Вып. 2. С. 212–223.
8. Троцкий В.Л., Ковалева Н.И. О количественном методе определения иммуногенных свойств кишечных вакцин // Ж. микробиологии, эпидемиологии, иммунологии. 1947. № 5. С. 60–67.
9. Урбах В.Ю. Биометрические методы. М.: Наука, 1964. 312 с.
10. Хуг О., Келлер А. Стохастическая радиобиология. М.: Атомиздат, 1969. 212 с.
11. Циммер К.Г. Проблемы количественной радиобиологии. М.: Атомиздат, 1962. 184 с.
12. Fazekas De St., Groth S., Moran P.A.P. Mathematical model of virus-cell interaction // J. Hyg. 1955. V. 53. № 3. P. 291–296.
13. Shortley G., Wilkins J.R. Independent-action and birth-death models in experimental microbiology // Bacteriol. Rev. 1965. V. 29. № 1. P. 102–141.
14. Чермашицев В.М., Жуков В.А., Марьясов А.Г., Сафатов А.С. Некоторые теоретические подходы к оценке эффективности противовирусных препаратов // Вест. АМН. 1993. № 9. С. 3–7.
15. Бородулин А.И., Майстренко Г.М., Чалдин Б.М. Статистическое описание распространения аэрозолей в атмосфере. Метод и приложения. Новосибирск: Изд-во Новосиб. ун-та, 1992. 124 с.
16. Тихонов В.И. Статистическая радиотехника. М.: Радио и связь, 1982. 624 с.
17. Бородулин А.И., Десятков Б.М., Марченко В.В. Корреляционная функция пульсаций концентрации атмосферной примеси // Оптика атмосф. и океана. 1999. Т. 12. № 8. С. 748–750.
18. Качевский Н.В. Построение, исследование и применение в микробиологии, биотехнологии и иммунологии обобщенной математической модели «доза – тест – эффект» // Динамика биологических популяций: Межвузовск. сб. Горький: Изд-во Горьковск. ун-та, 1987. С. 104–111.

A.I. Borodulin, B.M. Desyatkov, S.R. Sarmanayev, A.N. Shabanov, V.V. Marchenko. On the transformation of the «effect – dose» dependence in actual turbulent atmosphere.

The properties of the probability density function of the effect are considered on the basis of the known probability density function of the dose in actual turbulent atmosphere.