

Построение уравнений состояний сложных токсикологических систем

Звягинцева А.В., Аверин Г.В.

Донецкий национальный технический университет,

Zviagintseva@cs.dgtu.donetsk.ua

Abstract

Averin G., Zviagintseva A. "Similarity methods application at working out of complex systems constitutive equation" A procedure of danger scale construction by the example of negative influences on mice is offered. A danger level parameter at toxicological influence, by analogy to temperature in thermodynamics, is introduced. Constitutive equations of toxicological systems at strong and weak influences of harmful substances on living organisms are offered.

Введение

В настоящее время большое внимание уделяется разработке общих методов описания сложных систем. Обычно под сложной системой понимается любая вещественно-энергетическая или концептуальная совокупность взаимосвязанных составляющих, объединенных прямыми и обратными связями в некоторое единство (Н.Ф. Реймерс).

Сложные системы могут качественно отличаться по своей сущности – быть физической, экономической, социальной, экологической и др. природы, однако все они представляют собой некоторый целостный объект, который взаимодействует с окружающей средой. Каждая из систем характеризуется определенным набором свойств и закономерностей, а также особенностями перехода из одного состояния в другое.

Ключевым понятием в системном анализе является состояние системы. Любая система в заданный момент времени характеризуется определенным состоянием. Считается, что взаимодействие с внешней средой ведет к изменению состояния системы.

Состояния системы определяются параметрами, которые характеризуют свойства системы. Параметр – это величина, изменение которой является наиболее непосредственным и характерным проявлением реакции системы на воздействие, и поэтому он имеет смысл количественной меры изменения состояния системы под влиянием этого воздействия. В термодинамике к параметрам относят массу, объем, давление, температуру и т.д.; в демографии – количество населения, рождаемость, смертность; в токсикологии – время воздействия, концентрации (дозы) вредных веществ и т.д. Заданием всех значений параметров, характеризующих основные свойства, однозначно определяется состояние системы. Это ключевое определение свойственно

многим системам, поведение которых может быть описано математическими методами.

Следующим понятием из класса закономерностей является уравнение состояния. Огромный объем количественных знаний о свойствах и закономерностях поведения различных систем обычно представляется в форме уравнений, где одни параметры системы выражаются через другие. Это своего рода ограничительное условие, определяющее поведение конкретной системы в пространстве любых состояний. Уравнения состояния строятся на основе эмпирических данных. Такого рода уравнения, задаваемые дополнительно, независимо от содержания исследуемой задачи, в принципе должны существовать для любой системы, каковы бы ни были её индивидуальные особенности. Данный факт отражает эмпирический опыт человечества в области изучения сложных систем. Ограничением в этом случае является возможность количественного измерения или определения параметров системы, а также построение уравнения состояния достаточной степени точности, что не всегда реализуемо на практике. Обычно уравнение состояния представляется в виде:

$$\psi_i(z_1, z_2, z_3, \dots, z_n) = 0. \quad (1)$$

При этом всегда существует характерная ошибка, определяющая степень точности данного уравнения, тем не менее зависимость вида (1) может быть построена во многих случаях.

Согласно уравнения (1) параметры z_n , характеризующие свойства, совокупностью которых определяется состояние системы, связаны друг с другом: с изменением одного из них изменяется, по крайней мере, еще одно.

Вследствие взаимосвязи между свойствами системы для определения её состояния достаточно указать лишь некоторое число свойств. Так, термодинамическое состояние газа можно считать заданным, если

указаны два параметра, например, температура и давление: значение объема определится из уравнения состояния $\psi(V, P, T) = 0$. Графически данная зависимость является уравнением поверхности, построенной относительно трех взаимно перпендикулярных осей координат, каждая из которых соответствует одному характерному параметру. Поэтому любое состояние системы, задаваемое некоторой совокупностью числовых значений параметров, изобразится точкой, лежащей на полученной поверхности. Такая точка называется фигуративной, а поверхность – характеристической. При изменении состояния системы точка во времени перемещается по поверхности, описывая некоторую кривую. Характеристическая поверхность (в общем случае многомерная гиперповерхность) представляет собой геометрическое место точек, отображающих состояния системы в зависимости от изменения параметров.

Таким образом, через уравнения состояния в процессе моделирования вносятся закономерности реальных систем. В термодинамике применяемый математический аппарат позволяет ассоциировать эти соотношения с первым и вторым началом, благодаря чему сразу получают феноменологические закономерности и следствия.

Методы построения уравнений состояний

Сегодня наиболее проработаны методы построения уравнений состояния различных веществ. В термодинамике известно более 150 видов уравнений, предложенных целым рядом исследователей. Здесь следует отметить уравнение состояния идеального газа, уравнение Ван-дер-Ваальса, вириальное уравнение и т.д. Наиболее полное изложение существующих уравнений дано в [1, 2]. В основу построения уравнений положен принцип соответственных состояний. В термодинамике этот принцип является обобщением того положения, что те свойства, которые зависят от межмолекулярных сил, связаны с некоторыми характерными (опорными) свойствами для всех веществ одинаково. При реализации этого принципа в процессе построения уравнений параметры критической точки выбираются в качестве опорных и все остальные свойства соотносятся с этой точкой. Практика подтверждает, что единое выражение для приведенного свойства относительно параметров критической точки хорошо описывает опытные данные для целого ряда веществ. Теория соответственных состояний – это теория подобия в термодинамике. Гиббс считал, что эта теория имеет важное значение и

хотел дать строгое развитие учения о подобии. В том или ином виде это учение широко используется в термодинамике.

Обобщая принцип соответственных состояний для различных сложных систем можно получать уравнения состояния этих систем. Для этого необходимо использовать те или иные опорные точки или некие характерные состояния системы, которые определяются заданными значениями параметров и которые можно считать “критическими”, то есть с явно выраженными особыми свойствами. Принцип соответственных состояний – это не что иное, как закон подобия для сложных систем одного класса, суть которого заключается в том, что уравнение (1) имеет один и тот же вид для различных состояний системы в случае правильно выбранных опорных точек. При этом обобщенные параметры таких точек комплексно характеризуют сложную систему и являются данными для “настройки” уравнения (1).

Кроме этого могут использоваться и другие методы, позволяющие формировать уравнения состояния, исходя из принципа подобия поведения системы в определенных условиях. Например, в термодинамике эту цель выполняет такой параметр, как температура. Использование линейной шкалы температур, связывающей свойства, и привязанной к опорным точкам – это тоже своего рода установление эмпирическим способом подобия между состояниями термодинамических систем, причем с учетом изменения их качественных признаков. Введение третьей координаты в уравнение состояния, которая является линейной относительно фазовых точек, повышает точность уравнения и существенно расширяет область его определения. Температура количественно характеризует качественные области состояний системы при изменении физических условий. При этом опорной точкой служат состояния системы, свойственные нормальным условиям, которые условно фиксированы. Единица шкалы температуры определяется, исходя из условной длины шкалы в 100° между точками плавления льда и кипения воды.

Скорее всего, данные методы применимы ко многим классам сложных систем, которые отличаются однородностью свойств.

В основе методов подобия лежит опытный факт того, что для многих сложных систем возможно использование некоторого комплексного показателя θ , однозначно связанного со свойствами системы через уравнение (1). Данный показатель может измеряться, рассчитываться, определяться экспериментальным путем или приниматься по соглашению на основе опытных или статистических данных. Численное задание

показателя θ однозначно определяет состояние системы или множество состояний, отличающихся зависимостью свойств. Причем это множество охватывает состояния, которые отличаются крайне различными свойствами и качественными характеристиками. Например, в термодинамике изотерма может проходить через области существования твердого тела, жидкости и газа в процессе изменения давления среды и объема тела.

Покажем возможность использования методов подобию в процессе построения уравнений состояния при воздействии опасных веществ на живые организмы. Эта область знаний (токсикология) крайне далека от термодинамики как по предмету, так и методом исследований, так как изучает совсем другой класс сложных систем, нежели термодинамика.

Уравнение состояния идеальной токсикологической системы

Рассмотрим систему, включающую опасную воздушную среду, которая содержит вредный газ, и объект воздействия – живые организмы. Теория описания такой системы должна основываться на использовании уравнений состояния. Примем гипотезу о существовании комплексного показателя θ , определяющего состояние опасной системы при воздействии. Эта гипотеза имеет фундаментальное значение и подлежит проверке опытом. Будем считать, что величина θ является мерой состояния системы по комплексу параметров, заданной в относительных величинах, для которой логическим аналогом в термодинамике является температура.

Известно, что в термодинамике есть относительная величина – температура, которая является комплексным параметром состояния системы и определяет уровень нагрева тела. Все эксперименты в области термодинамики тем или иным образом касаются измерений температуры. Уровень нагрева тела является относительной величиной, так как термодинамические шкалы температур привязываются к определенным опорным точкам. Построение линейных температурных шкал основано на применении метода двух точек. Например, в стоградусной шкале (шкале Цельсия) точка кипения воды при атмосферном давлении принимается за 100°C , а точка плавления льда – за 0°C . Термодинамические шкалы температур бывают различными, например: Цельсия ($^{\circ}\text{C}$), Фаренгейта ($^{\circ}\text{F}$), Ренкина ($^{\circ}\text{Ra}$), Реомюра ($^{\circ}\text{R}$), абсолютная шкала температур Кельвина ($^{\circ}\text{K}$). Опорные точки выбираются, исходя из факта изменения качественных признаков системы, в термодинамике – это изменения фазового

состояния (преимущественно агрегатного состояния вещества).

Основой для понятия температуры является эмпирический факт того, что когда два тела находятся в термическом равновесии с третьим, то они состоят в термическом равновесии и друг с другом. При этом условие равновесия для двух тел можно всегда представить в виде:

$$F_1(z_1', z_2', \dots, z_n') = F_2(z_1'', z_2'', \dots, z_n''),$$

где z_n' и z_n'' – параметры первого и второго тела.

Одно из двух тел можно использовать в качестве экспериментального прибора – *термометра* и рассматривать значение функции $\theta = F_2(z_1'', z_2'', \dots, z_n'')$ как *эмпирическую температуру*. Тогда условие равновесия означает, что первое тело находится в равновесии с термометром, если существует следующая зависимость:

$$\theta = F_1(z_1', z_2', \dots, z_n').$$

В термодинамике именно это соотношение называется уравнением состояния, и факт его существования подтверждается всеми существующими опытными данными.

Таким образом, из применения шкал температур следует, что все термодинамические воздействия системно оцениваются по уровню нагрева тела с помощью относительной величины, которая называется температурой. Эта величина определяет существование воздействий на систему и их уровень по изменению комплекса свойств данного состояния по отношению к некоторому опорному состоянию стандартизированной системы. В равновесном состоянии постоянное значение температуры указывает на отсутствие любых некомпенсируемых воздействий и постоянство всех других параметров системы. Обобщая вышесказанное, можно сделать вывод, что температура представляет собой комплексный показатель, который позволяет оценить воздействие окружающей среды на объект в сравнении с ее уровнем воздействия на стандартизированный термометр. Примем данную логическую схему для введения показателя состояния опасной системы θ .

Теперь проведем аналогии. Как было отмечено выше, величина температуры измеряется с помощью термометров, применение которых основано на том, что два соприкасающихся тела в условиях общей окружающей среды через некоторое время приходят к состоянию теплового равновесия и принимают одинаковую температуру. В свою очередь, если живой объект поместить в опасную среду, то по истечении определенного времени у него возникают неблагоприятные

эффекты, тем опаснее, чем опаснее окружающая среда. В термометрии, если термометр, приводимый в соприкосновение с различными телами, дает одно и то же показание, то говорят, что эти тела имеют одинаковую температуру. В свою очередь, в токсикологии опасность среды “измеряют” с помощью особых “термометров” – живых объектов, в качестве которых чаще всего выступают белые мыши и крысы. Данные “термометры” (назовем их биоиндикаторами) можно “градуировать” по неблагоприятным эффектам на основе токсикологических экспериментов. Поэтому, если такой биоиндикатор, помещенный в атмосферу с различными опасными газами, будет давать одинаковое показание (будет наблюдаться одинаковый негативный эффект), то можно говорить, что среды при заданных параметрах имеют одинаковую опасность. Понятие эффекта носит в токсикологии комплексный характер и обычно может учитывать целый ряд показателей и характеристик организма. Оценка опасности среды кроме этого имеет вероятностный характер, поэтому чаще всего изучают данные по группе живых объектов. Это связано с тем, что неопределенность данных в токсикологии существенно более выражена, чем в термодинамике.

Исходя из сделанного выше пояснения, можно принять следующую схему оценки уровня опасности окружающей среды. Предположим, что опасность среды измеряется особым видом “термометров”, а именно специальным образом стандартизированными живыми объектами – биоиндикаторами, к которым выдвигаются определенные требования (по виду, полу, массе, возрасту и т.д.). Опасность шкалируется по явно выраженным негативным эффектам, которые могут возникать у этих биообъектов при действии опасной среды. Воздействие среды на различные живые объекты оценивается путем установления относительного соответствия между параметрами среды, состоянием биоиндикатора и другими живыми объектами. При этом в процессе анализа опасности необходимо использовать сравнительную шкалу для измерения параметров состояния опасной системы. Эта шкала является эмпирической, так как должна быть связана с оценкой появления негативных эффектов у биоиндикаторов. В процессе построения уравнения состояния, оценки опасности среды по эмпирической шкале должны связываться с параметрами окружающей среды.

Таким образом, комплексный показатель состояния системы θ также как и температура может быть относительной величиной и тоже должен привязываться к определенным опорным точкам или характерным состояниям.

Без введения этой величины нельзя связать качественные признаки состояния опасной системы с параметрами окружающей среды на всей области определения воздействий, когда время и концентрация вредного вещества изменяются в широких пределах. Например, при заданных значениях времени воздействия и концентрации опасного вещества, которым соответствует определенное значение θ , может быть получен смертельный эффект с вероятностью 5, 50 и 100%. В другой категории эффекта (например, хроническое воздействие, которое естественно менее опасное, чем смертельное) при тех же значениях θ также можно получить определенные вероятности возникновения хронического заболелания. Причем это будет наблюдаться при иных временах воздействия и концентрациях опасного вещества. Кроме того для живых организмов смертность 50% наблюдается также при безопасных значениях концентрации вредного вещества, но при среднем времени жизни биологического объекта данного вида. Поэтому для параметрического описания состояний системы необходимо использовать три параметра, а именно величину времени воздействия τ , концентрацию вредного вещества C и показатель состояния опасной системы θ . Определим показатель θ как индекс состояния опасной системы. Поскольку все параметры системы “равноправны” с точки зрения задания состояния системы, то её поведение будет однозначно определено уравнением состояния вида:

$$f(\tau, C, \theta) = 0. \quad (2)$$

Таким образом, для решения задачи определения состояния системы необходимо по аналогии с температурой ввести относительную шкалу, характеризующую опасную окружающую среду, для чего установить соответствие индекса θ и определенных опорных точек. Например, при $\tau = 0$ и $C = 0$ следует принять $\theta = 0^\circ$ опасности, а для эталонного опасного вещества и значений τ и C , при которых наблюдается определенный выраженный эффект, принять $\theta = 100^\circ$ или $\theta = 1000^\circ$ опасности. Назовем данную шкалу θ абсолютной и будем считать, что индекс θ характеризует состояние опасной окружающей среды. Все остальные вещества необходимо “привязать” по вызываемым категориям эффектов к шкале индекса θ . Для этого следует использовать эмпирическую шкалу опасности φ , построенную с учетом воздействий на живой объект, выступающий в качестве биоиндикатора. Эмпирическая шкала опасности должна градуироваться по негативным эффектам, которые наблюдаются у

биоиндикатора при действии опасной среды. Специфику и меру опасного воздействия различных веществ в эмпирической шкале φ следует определить по опытным данным, получаемым при использовании определенного вида биоиндикаторов – белых мышей, как наиболее распространенных экспериментальных животных. Это позволит путем установления соответствия эмпирической шкалы опасности φ и абсолютной шкалы θ , связанной с параметрами окружающей среды, получить уравнение состояния для сложной системы, опасность которой определена ингаляционными токсическими воздействиями на биоиндикаторы. После этого возможно измерение опасности в полученной шкале путем оценки уровня опасности среды для характерных точек (смертность 50%, пороговые уровни и т.д.), определяющих негативные эффекты для других биологических видов (например, человека).

Для анализа экспериментальных данных и построения шкал θ и φ примем в качестве опорной точки область 50% смертности мышей при определенном времени воздействия опасного вещества. В данном случае категория эффекта “смерть объекта” однозначно характеризует переход системы в новое качество. Таким образом, между двумя опорными точками (точка A “нет воздействия” ($\tau = 0$ и $C = 0$) и точка B “50% смертность объектов”) возможно построение только линейной шкалы. Значение величины θ в точке B при заданных значениях концентрации C_0 и определенном времени воздействия τ_0 , определим в 100° опасности. Выбор величин C_0 и τ_0 представляет собой важную задачу в области шкалирования опасности.

Математически уравнение состояния опасной системы может быть построено различными способами. Например, представим уравнение состояния вида (2) некоторой поверхностью в декартовой системе координат относительно параметров τ , C , θ . В общем случае эта поверхность, определяемая явным уравнением $\theta = F(\tau, C)$, будет являться линейчатой поверхностью n -мерного порядка [5], так как образуется относительно θ прямолинейными образующими, проходящими через точку A ($\theta = 0$, $\tau = 0$, $C = 0$).

Уравнение $\theta = F(\tau, C)$ удовлетворяет также следующим условиям:

- а) если $\tau = 0$, то $\theta = 0^\circ$ при любых C ; (3)
- б) если $C = 0$, то $\theta = 0^\circ$ при малых значениях τ ; (4)
- в) если $\tau = 0$ и $C = 0$, то $\theta = 0^\circ$. (5)

Обобщая все вышесказанное, а также учитывая условия (3) – (5) и раскладывая

$F(\tau, C)$ в ряд Тейлора, получим уравнение состояния опасной системы в следующем виде:

$$\theta = F(\tau, C) = B_1 \cdot \tau \cdot C + B_2 \cdot \tau^2 \cdot C + B_3 \cdot \tau \cdot C^2 + B_4 \cdot \tau^2 \cdot C^2 + \dots, \quad (6)$$

где B_i – постоянные коэффициенты.

Если ограничиться одним членом ряда в правой части равенства (6), то получим уравнение состояния опасной системы в приближенном виде:

$$\tau \cdot C = R_i \cdot \theta, \quad (7)$$

где константа $R_i = 1/B_1$ должна являться индивидуальной токсической постоянной для данного опасного вещества. Логическим аналогом уравнения (7) в термодинамике является уравнение Клапейрона для идеальных газов.

В таблице 1 приведены основные параметры, характеризующие опасность веществ в соответствии с данными источника [4].

Если для определения токсической постоянной использовать характерное состояние, соответствующее точке B , то уравнение (7) представится в виде:

$$\tau \cdot C = \frac{\tau_0 \cdot C_0}{100} \cdot \theta. \quad (8)$$

Так как в уравнении (7) принят во внимание только один член ряда (6), то соотношение (8) приближенно справедливо при малых значениях комплекса $\{C \cdot \tau\}$. Обратим внимание на основополагающую закономерность в области токсических воздействий на живые организмы. Эта закономерность заключается в том, что при оценке воздействий опасных веществ применяется пороговый принцип, определяющий границу опасного процесса.

Порог действия применительно к определенному эффекту индикаторно характеризует переход системы из безопасного в опасное состояние:

$$HC_i = C_i/P_i, \quad (9)$$

где P_i – порог (уровень) воздействия для i -того вещества, заданный в тех же единицах, что и концентрация C_i . При возникновении опасного воздействия $HC_i > 1$.

Для большинства веществ для каждого негативного эффекта опасное или вредное воздействие на живой объект начинает наблюдаться только при достижении определенного минимального значения концентрации вредного вещества. Это значение концентрации и называется пороговым уровнем.

В общем случае пороги связаны со временем действия вещества. Они характерны для всех видов эффектов (смертельное, острое, хроническое), однако существует порог, при котором воздействие на живой объект на всем протяжении жизни не является опасным. Это

так называемый безопасный уровень, который для экспериментальных животных, представляет собой максимально неэффективную концентрацию (*МНК*), определяемую в хроническом эксперименте.

Таблица 1. – Опасность вредных веществ при ингаляционных токсических воздействиях на мышей

| Вещество | CL_{50}^{20} | Lim_{ac} | Lim_{ch} |
|--------------------------------------|----------------|------------|------------|
| 1,3 хлорбромпропан | 7260 | 410 | 45 |
| Азота диоксид | 900 | -- | -- |
| Аммиак | 4600 | -- | -- |
| Ангидрид метакриловой кислоты | 440 | 9,8 | 2 |
| Бензол | 45000 | 1100 | 20 |
| Бромацетопропил ацетат | 100 | 7 | 3 |
| Бромбензол | 21000 | 250 | 20 |
| Гексахлорацетон | 890 | 20 | 5 |
| Гидразин | 1000 | 15 | 1 |
| Диметиламин | 100 | 5 | 4 |
| Диметилацетамид | 17300 | 1230 | 340 |
| Диметилформамид | 9600 | 1200 | 80 |
| Диметилэтанолламин | 3240 | 1200 | 50 |
| Диоксан | 43000 | 500 | 100 |
| Дитолилметан | 40 | 6 | 5 |
| Диэтиламин | 5600 | 600 | 300 |
| Диэтилхлортиофосфат | 700 | 196 | 20 |
| Диэтилэтанолламин | 4880 | 1100 | 610 |
| Изопропилнитрит | 2740 | 300 | 5 |
| Изопропилхлоркарбонат | 230 | 32 | 9 |
| Метилфуран | 8290 | 75 | 10 |
| Моноизопропиламин | 1920 | 10 | 3 |
| Озон | 3 | 1 | 0,8 |
| Оксид углерода | 2250 | -- | -- |
| Пентахлорацетон | 430 | 20 | 3 |
| Пиперидин | 6200 | 20 | 2 |
| Сероводород | 1200 | 20 | 14 |
| Сероуглерод | 1040 | 1000 | 13 |
| Тиофен | 9400 | 1500 | 180 |
| Толуол | 32000 | 700 | 50 |
| Триэтиламин | 6000 | 100 | 50 |
| Фенол | 300 | -- | -- |
| Формальдегид | 300 | -- | -- |
| Фуран | 2300 | 100 | 4 |
| Фурфурол | 12220 | 400 | 50 |
| Хлорангидрид трихлоруксусной кислоты | 460 | 10 | 0,3 |
| Хлористый бензил | 390 | 100 | 1 |
| Хлористый метил | 5300 | 230 | 20 |
| Хлористый метилен | 63000 | 1000 | 250 |
| Хлорметилтрихлорсилан | 60 | 10 | 7 |
| Цианамид кальция | 369 | 90 | 10 |
| Цианистый бензил | 100 | 7 | 3 |
| Циклопентадиен | 1400 | 5000 | 350 |
| Этиленмин | 400 | 10 | 0,4 |

Здесь CL_{50}^{20} – половинная смертельная концентрация для белых мышей при экспозиции 120 мин и температуре 20 °C, мг/м³; Lim_{ac} – пороговый уровень острого несмертельного воздействия, мг/м³; Lim_{ch} – пороговый уровень хронического воздействия, мг/м³.

Эта величина может быть приближенно оценена по методике [6] с использованием данных о значениях предельно допустимых концентраций.

Исходя из сказанного выше следует важный для дальнейшего вывод, заключающийся в том, что воздействие на живой объект в течение всей жизни абсолютно не зависит от вида вещества при условии, что его концентрация меньше самого малого значения *МНК* среди всех вредных веществ.

Следовательно, в пределе уравнение (7) для всего периода жизни живого объекта имеет вид:

$$\lim_{C \rightarrow 0} (\tau \cdot C) = R_i \cdot \theta. \quad (10)$$

Таким образом, опорную точку *B* необходимо “увязать” с состоянием, определяемым параметрами $\tau = \tau_0$ и $C = C_0$, для которого наблюдается 50% смертность мышей от старости при достижении средней продолжительности жизни.

Будем считать, что в точке *B* индекс состояния системы θ равен 100° опасности. За величину τ_0 примем среднее время жизни биологического вида, которое для самцов мышей составляет 24 месяца, а значение C_0 определим соответственно равным *МНК*. В этом случае получим для определения величины R_i уравнение:

$$\lim_{C \rightarrow 0} (\tau \cdot C)_\theta = \lim_{C \rightarrow 0} (\tau \cdot C)_B \cdot \frac{\theta}{100}, \quad (11)$$

где $(\tau \cdot C)_B$ является значением $(\tau \cdot C)_\theta$ в опорной точке *B*. Из уравнения (11) получим:

$$R_i = \frac{1}{100} \cdot \lim_{C \rightarrow 0} (\tau \cdot C)_B. \quad (12)$$

Величина R_i является индивидуальной токсической постоянной, численное значение которой зависит от выбора единиц измерения для концентрации, времени и индекса θ . Принимая для этих величин соответственно единицы измерения мг/м³, мин и градус опасности (°Г), получим размерность коэффициента R_i в виде: $(\text{мг} \cdot \text{мин}) / (\text{м}^3 \cdot \text{Г})$.

Таким образом, индивидуальные токсические постоянные могут быть найдены экспериментальным путем.

Мы хотим построить универсальную шкалу индекса θ , которая характерна для всех вредных веществ. Уравнение (7) связывает параметры токсикологической системы для определенного вещества. Поэтому соответствующая шкала индекса должна быть “привязана” как к опорным точкам, так и к виду вещества. Предположим, что имеются два вредных вещества, для которых при низких концентрациях справедливы следующие соотношения:

$$\tau_1 \cdot C_1 = R_1 \cdot \theta \quad \text{и} \quad \tau_2 \cdot C_2 = R_2 \cdot \theta.$$

Исходя из этого, для универсальной шкалы θ при одинаковом индексе состояния имеем следующее равенство:

$$\frac{\tau_1 \cdot C_1}{(\tau \cdot C)_{1B}} = \frac{\tau_2 \cdot C_2}{(\tau \cdot C)_{2B}} = \frac{\tau_i \cdot C_i}{(\tau \cdot C)_{iB}} = const. \quad (13)$$

Таким образом, шкала индекса θ должна быть также привязана к одному определенно выбранному веществу. Для нахождения характерного значения $\lim_{C \rightarrow 0} (\tau \cdot C)_B$ используем

данные для одного из веществ, опасность которого будет условно фиксирована. Для того, чтобы в дальнейшем установить аналогии с термодинамическими свойствами веществ, это должно быть сравнительно известное неорганическое вещество. Примем для этой цели водород фосфористый (PH_3), значение MHK которого достаточно мало по сравнению с другими опасными веществами. В результате этого для фосфористого водорода получим следующее значение токсической постоянной:

$$R_{PH_3} = \frac{1}{100} \lim_{C \rightarrow 0} (\tau \cdot C)_B = 62,208 \frac{мг \cdot мин}{м^3 \cdot \text{°Г}}.$$

Введем понятие относительной опасности вещества при низких концентрациях $\mu_i = \frac{MHK_i}{MHK_{PH_3}}$ и назовем эту величину

токсическим весом вещества. Величина μ_i будет являться в токсикологии своего рода логическим аналогом молекулярного веса вещества в термодинамике.

Токсический вес показывает, во сколько раз при воздействии низких концентраций на протяжении всей жизни объекта данное вещество является менее опасным, чем фосфористый водород.

Из уравнения (13) следует, что при одинаковых индексах состояния системы (θ) и одинаковых концентрациях веществ (C) $\tau / \mu = const$. Отметим, что это отношение не зависит от вида опасного газа или пара.

Таким образом, индивидуальная токсическая постоянная будет равна $R_i = \mu_i \cdot R_{PH_3}$, откуда уравнение (7) представится в виде:

$$C \cdot \tau = R_i \cdot \theta = \mu_i \cdot R \cdot \theta. \quad (14)$$

Здесь R является универсальной токсической постоянной, $R = R_{PH_3}$.

Индивидуальные токсические постоянные R_i , величины μ_i и максимально неэффективные концентрации MHK для различных веществ приведены в таблице 2. При этом отметим, что при воздействии на уровне $C = MHK$ и $\tau = \tau_0$ для любых вредных веществ абсолютный индекс состояния опасной системы $\theta = 100^\circ$ опасности. Это естественно, так как в этом

состоянии наблюдается смертность 50 % биоиндикаторов от старости.

Теперь можно определить идеальную токсикологическую систему, как опасную систему строго подчиняющуюся уравнению (7). При этом вредный газ термодинамически удовлетворяет законам поведения идеального газа, так как выполняется условие $C \rightarrow 0$.

Токсикологические эксперименты проводятся при атмосферном давлении (p_*) и температуре около 20°C , поэтому, считая опасное вещество при малых концентрациях в воздухе идеальным газом, можно записать, что:

$$p_i = C_0 \cdot R_{Ti} \cdot T, \quad (15)$$

где R_{Ti} – индивидуальная газовая постоянная вредного вещества, Дж/(кг·°К); p_i – парциальное давление газа, Па; T – абсолютная температура, равная $293,15^\circ\text{K}$.

Уравнение (15) является следствием уравнения Клапейрона вида:

$$p_i \cdot v_0 = R_{Ti} \cdot T. \quad (16)$$

Индивидуальную газовую постоянную R_{Ti} вычисляют на основе экспериментальных данных по плотности газа (ρ_*) при нормальных условиях по формуле:

$$R_{Ti} = \frac{p_* \cdot v_*}{273,15} = \frac{p_*}{273,15 \cdot \rho_*}, \quad (17)$$

где $p_* = 1,01325 \cdot 10^5$ Па, а v_* – удельный объем (объем 1 кг газа при давлении 1 атм и температуре $t = 0^\circ\text{C}$).

В таблице 2 для основных вредных веществ приведены значения молекулярных масс (M_i) и величин индивидуальных газовых постоянных (R_{Ti}).

С учетом (17) можно записать, что:

$$R_i = K \cdot \frac{C_0}{\rho_*} \cdot \frac{1}{R_{Ti}} \quad \text{или} \quad R_i \cdot R_{Ti} = const, \quad (18)$$

где ρ_* – плотность газа или пара, кг/м³ (при давлении 1 атм. и температуре $t = 0^\circ\text{C}$), C_0 – значение максимально неэффективной концентрации для данного газа или пара, заданное в единицах измерения кг/м³ ($C_0 = MHK$), а константа K равна:

$$K = \frac{\tau_0 \cdot p_* \cdot 10^{-2}}{273,15} = 3,846 \frac{мин \cdot Па}{\text{°К} \cdot \text{°Г}} \cdot \frac{мг}{кг}.$$

При этом R_{Ti} измеряется в Дж/(кг·°К), а R_i – мг·мин/(м³·°Г).

Соотношение (18) устанавливает аналогию между токсическими и термодинамическими свойствами опасного вещества через опорные точки абсолютной температурной шкалы (T) и абсолютной шкалы индекса состояния опасной системы (θ).

Таблица 2. – Характеристика опасности и термодинамические свойства веществ при ингаляционных воздействиях на мышей

| Вещество | M_i | R_{Ti} | MHK | μ_i | R_i |
|----------------------|--------|----------|--------|---------|---------|
| 1,3-бутадиен | 54,1 | 153,68 | 3 | 500 | 1244,16 |
| N-Метиламин | 31,07 | 267,59 | 0,18 | 30 | 3110,4 |
| Азота диоксид | 46,01 | 180,70 | 0,24 | 40 | 2488,32 |
| Азота оксид | 30,01 | 277,04 | 0,27 | 45 | 2799,36 |
| Акролеин | 56,07 | 148,28 | 0,18 | 30 | 1866,24 |
| Аммиак | 17,04 | 487,91 | 0,12 | 20 | 1244,16 |
| Анилин | 93,14 | 89,263 | 0,18 | 30 | 1866,24 |
| Ацетальдегид | 44,06 | 188,70 | 0,045 | 7,5 | 466,56 |
| Бензол | 78,12 | 106,43 | 0,6 | 100 | 6220,80 |
| Бромбензол | 157,01 | 52,952 | 0,18 | 30 | 1866,24 |
| Водород бромистый | 80,91 | 102,76 | 0,45 | 7,5 | 4665,6 |
| Водород фосфористый | 34,00 | 244,53 | 0,006 | 1,0 | 62,208 |
| Водород фтористый | 20,01 | 415,49 | 0,03 | 5 | 311,04 |
| Водород цианистый | 27,03 | 307,58 | 0,06 | 10 | 622,08 |
| Диметиламин | 45,08 | 184,43 | 0,03 | 5 | 311,04 |
| Диметилацетамид | 87,14 | 95,410 | 0,036 | 6 | 373,248 |
| Диметилформамид | 73,04 | 113,83 | 0,18 | 30 | 1866,24 |
| Диметилэтанолламин | 89,16 | 93,248 | 0,18 | 30 | 1866,24 |
| Диоксан | 88,10 | 94,370 | 0,42 | 70 | 4354,56 |
| Диоксид серы | 64,06 | 129,78 | 0,225 | 37,5 | 2332,80 |
| Дитолилметан | 196,31 | 42,352 | 0,18 | 30 | 1866,24 |
| Диэтиламин | 73,14 | 113,67 | 0,15 | 25 | 1555,20 |
| Диэтилхлортио-фосфат | 204,62 | 40,631 | 0,06 | 10 | 622,08 |
| Диэтилэтанолламин | 117,21 | 70,933 | 0,18 | 30 | 1866,24 |
| Йод | 253,8 | 32,76 | 0,18 | 30 | 1866,24 |
| Кислота уксусная | 60,06 | 138,43 | 0,27 | 45 | 2799,36 |
| Метилфуран | 82,11 | 101,25 | 0,09 | 15 | 933,12 |
| Моноизопропиламин | 31,07 | 267,59 | 0,045 | 7,5 | 466,56 |
| M-хлоранилин | 112,61 | 73,83 | 0,075 | 12,5 | 777,6 |
| Нафталин | 128,18 | 64,862 | 0,009 | 1,5 | 93,312 |
| Озон | 48 | 173,21 | 0,225 | 37,5 | 2332,8 |
| Оксид углерода | 28,01 | 296,82 | 9,0 | 1500 | 93312 |
| Пиперидин | 85,15 | 97,639 | 0,075 | 12,5 | 777,6 |
| П-хлоранилин | 112,61 | 73,83 | 0,06 | 10 | 622,08 |
| Серная кислота | 98,08 | 84,768 | 0,6 | 100 | 6220,8 |
| Сероводород | | | 0,048 | 8 | 497,664 |
| Сероуглерод | 76,13 | 109,21 | 0,03 | 5 | 311,04 |
| Скипидар | | | 3 | 500 | 3110,4 |
| Спирт n-бутиловый | 74,14 | 112,14 | 0,45 | 7,5 | 4665,6 |
| Стирол | 104,16 | 79,820 | 0,012 | 2 | 124,416 |
| Толуол | 92,14 | 90,232 | 2,7 | 450 | 27993,6 |
| Трихлорэтилен | 131,53 | 63,21 | 4,5 | 750 | 46656 |
| Триэтиламин | 101,22 | 82,138 | 0,63 | 105 | 6531,84 |
| Фенол | 94,12 | 88,334 | 0,018 | 3 | 186,624 |
| Формальдегид | 30,03 | 276,86 | 0,018 | 3 | 186,624 |
| Фуран | 68,08 | 122,12 | 0,06 | 10 | 622,08 |
| Фурфурол | 96,09 | 86,523 | 0,225 | 37,5 | 2332,8 |
| Цианистый бензил | 117,15 | 70,969 | 0,045 | 7,5 | 466,56 |
| Циклопентадиен | 70,14 | 118,53 | 0,3 | 50 | 3110,4 |
| Хлор | 71,00 | 117,10 | 0,18 | 30 | 1866,24 |
| Хлорбензол | 112,51 | 73,90 | 0,45 | 7,5 | 4665,6 |
| Хлористый бензил | 126,59 | 65,677 | 0,375 | 62,5 | 3888 |
| Хлороводород | 36,46 | 228,03 | 1,2 | 200 | 12441,6 |
| Этилацетат | 88,12 | 94,35 | 0,3 | 50 | 3110,4 |
| Этилен | 28,06 | 296,29 | 13,5 | 2250 | 139968 |
| Этиленмин | 43,07 | 193,03 | 0,0075 | 1,25 | 77,76 |

Здесь M_i – молекулярная масса вещества, кг/кмоль; R_{Ti} – индивидуальная газовая постоянная вещества, Дж/кг·°K; μ_i – безразмерный токсический вес вещества; R_i – индивидуальная токсическая постоянная вещества, (мг·мин)/(м³·°G); MHK – максимально неэффективная (недействующая) концентрация вредного вещества, мг/м³.

Построение эмпирической шкалы индекса опасности для идеальной токсикологической системы

Построим эмпирическую шкалу индекса опасности токсикологической системы φ , исходя из негативных эффектов, наблюдаемых у биоиндикаторов, и свяжем данную шкалу с абсолютной шкалой индекса состояния этой системы, который определяется параметрами окружающей среды вида:

$$\theta = \frac{\tau \cdot C}{R_i} \quad (19)$$

В физике измерение температуры основано на принципе замещения ее как объекта измерения некоторой другой физической величиной. Примем подобный подход при построении эмпирической шкалы индекса опасности системы φ . В качестве объекта измерения величины φ используем вероятность возникновения определенной категории негативного эффекта W у биоиндикаторов, которая тесно связана со временем действия вещества. При этом мы имеем возможность для различных областей воздействий построить несколько шкал величины φ , например, при хроническом, стром или смертельном ингаляционном воздействии, при смертельном пероральном воздействии и т.д.

В токсикологии обработка опытных данных проводится путем установления зависимости «доза-эффект», которая определяет связь между дозой (концентрацией) и степенью выраженности эффекта в экспонируемой группе (популяции). В большинстве случаев график зависимости представляет собой S-образную кривую логарифмически нормального распределения, симметричную относительно средней точки, определяющей 50%-эффект. Обычно кривая «доза-эффект» преобразуется в линейную зависимость путем ее представления в координатах $\log C$ – *пробит*. В этом случае концентрация токсиканта дается в логарифмах, а выраженность эффекта – в пробитах.

Для рассматриваемой токсикологической системы пробит определяется на основе использования инверсной функции нормального распределения, то есть:

$$W = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{\text{Pr}} \exp\left(-\frac{t^2}{2}\right) dt \quad (20)$$

Построим эмпирическую шкалу при смертельном ингаляционном воздействии, так как в этом случае имеются наиболее достоверные данные.

Для линии постоянной вероятности негативного эффекта (постоянного пробита) справедлива закономерность следующего вида [7]:

$$C^n \cdot \tau = const. \quad (21)$$

Среднее значение показателя n может быть установлено согласно закономерности (21) заданием двух характерных точек, определяющих среднесмертельные эффекты:

$$n = \frac{\ln \tau_0 - \ln \tau_d}{\ln C_d - \ln C_0}, \quad (22)$$

где $C_d = CL_{50}^{20}$ – среднесмертельная концентрация вредного вещества; $\tau_d = 120$ мин (см. табл. 1); $\tau_0 = 1036800$ мин – среднее время жизни мышей (самцов); $C_0 = МНК$.

В свою очередь вероятность смертельных эффектов W_s , связанных только с возрастом биологического объекта при условии, что концентрация $C \rightarrow 0$, может быть определена как вероятность естественной смерти мышей, которую можно представить как функцию времени. Известно, что на момент рождения вероятность смертности мышей составляет приблизительно $W_p = 0,04 \div 0,06$ (перинатальная смертность), а в момент времени $\tau = 24$ месяца величина вероятности смерти равна $W_0 = 0,5$. Таким образом, таблицы смертности могут служить основой для построения эмпирической шкалы индекса опасности системы. При этом объектом измерения будет выступать время на всем интервале жизни биоиндикатора.

На рисунке 1 представлена зависимость вероятности естественной смертности самцов мышей от времени, которая аналитически может быть дана в виде:

$$Pr_s = -1,64485 + 1,55806 \cdot 10^{-9} \cdot \tau^{3/2}. \quad (23)$$

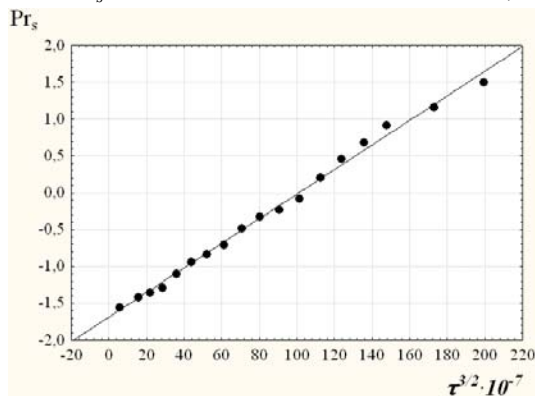


Рисунок 1. – Зависимость вероятности $Pr_s = f(W_s)$ естественной смертности самцов мышей от возраста τ_s

Уравнение (23) построено согласно данным [8], при этом пробит определяется в соответствии с (20), а время задается в минутах.

Построим шкалу индекса φ , для чего используем линейное уравнение и две реперные точки. Так как вести измерения вероятности в пробитах неудобно, используем для этого

шкалу, градуированную в градусах опасности. В качестве первой точки для градуировки шкалы примем значение $\varphi_p = 0^\circ$ при вероятности смертельных эффектов W_p ($Pr_p = -1,64485$) на начало жизни. Для упрощения определим время оценки перинатальной смертности $\tau = 120$ мин после рождения объектов.

Вторую реперную точку эмпирической шкалы φ совместим с опорной точкой абсолютной шкалы θ , для которой вероятность среднесмертельных эффектов от старости равна $W_0 = 0,5$ ($Pr_0 = 0$). Будем считать, что в этом случае $\varphi_0 = 100$ градусов опасности. В результате получаем линейную эмпирическую шкалу индекса φ при $C \rightarrow 0$ в виде:

$$\varphi = 100 + 60,7957 \cdot Pr(\tau). \quad (24)$$

Для установления при низких концентрациях соответствия абсолютной шкалы θ , определенной согласно (19), и эмпирической шкалы φ (см. формулу (24)) рассмотрим воздействие в области максимально недействующих концентраций, когда опасная система является идеальной. Определяя величины φ и θ как функции времени при $C = C_0 = МНК$, получим зависимость между абсолютной и эмпирической шкалами опасности, которая имеет вид:

$$\theta = 4,642 \cdot (\varphi + 1,2452 \cdot 10^{-4})^{2/3}, \quad \varphi \geq 0. \quad (25)$$

Индексы θ и φ имеют одинаковую размерность градуса опасности ($^\circ\Gamma$), при этом уравнение состояния (7) для идеальной токсикологической системы может быть представлено через индекс опасности φ в виде:

$$\theta = 4,642 \cdot (\varphi + 1,245 \cdot 10^{-4})^{2/3} = C \cdot \tau / R_i \quad (26)$$

Результаты обработки данных для области слабых воздействий ($C \rightarrow 0$) приведены на рисунке 2.

Таким образом, понятие идеальной токсикологической системы следует рассматривать в качестве предельной закономерности для реальных процессов. При увеличении концентрации вредного газа будут наблюдаться отклонения в состоянии системы от уравнения вида (7), однако для области слабых воздействий ($C \rightarrow 0$) идеальная токсикологическая система строго подчиняется уравнению состояния (26).

Если рассматривать интервалы времени несколько удаленные от момента рождения ($\varphi \geq 1^\circ\Gamma$, $\tau \geq 1$ мес.), то со степенью точности $1,25 \cdot 10^{-4}$ уравнение (26) можно представить в виде:

$$\theta = 4,642 \varphi^{2/3} = C \cdot \tau / R_i. \quad (27)$$

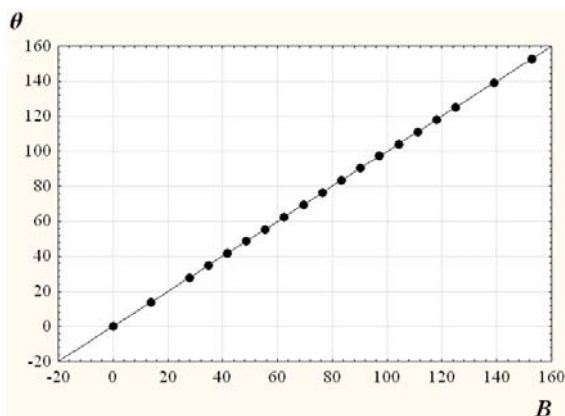


Рисунок 2. – Зависимость между абсолютной шкалой (θ) и эмпирической шкалой опасности (φ) для идеальной токсикологической системы,

$$B = 4,642 \cdot (\varphi + 1,245 \cdot 10^{-4})^{2/3}, C = \text{МНК}.$$

Проблема построения эмпирической шкалы индекса опасности представляет исключительный интерес, так как её решение создает реальную возможность измерения опасности путем установления связи между принудительной и естественной смертностью биоиндикатора.

Универсальное уравнение состояния токсикологической системы

В общем случае уравнение (26) является приближенным вне области слабых воздействий, где токсикологическая система является идеальной, и это может вносить заметные ошибки в оценку уровня опасности.

Когда концентрация вещества C при данном времени воздействия τ находится существенно выше максимально неэффективной концентрации МНК , а шкалой индекса состояния системы необходимо охватить все категории эффектов (хронический, острый и смертельный), не исключена необходимость внесения в уравнение (26) поправок. При определении порога хронического действия Lim_{ch} время воздействия в эксперименте составляет до 4 месяцев, а при оценке эффектов в области острых воздействий может составлять несколько часов. Аналогичные значительные изменения характерны и для пороговых значений концентраций вредных веществ при различных видах воздействий (см. табл. 1).

Таким образом, при средних концентрациях и временах действия вредных веществ могут наблюдаться отклонения от уравнения состояния, которое получено путем обработки данных для областей слабых воздействий. Для уточнения уравнения состояния можно по аналогии с термодинамикой

искать уравнения регрессии в виде:

$$Z = \frac{\tau \cdot C}{R_i \cdot \theta} = f(\theta_*, C_*, \tau_*), \quad (28)$$

$$\text{где } \theta_* = \frac{\theta}{\theta_d}; \quad C_* = \frac{C}{CL_{50}^{20}}; \quad \tau_* = \frac{\tau}{120} -$$

приведенные токсические свойства вещества. При этом индекс состояния θ следует определять согласно уравнений (25) или (27).

В данном случае для уточнения уравнения применяется метод соответственных состояний. Этот метод использует положение, которое в токсикологии можно сформулировать следующим образом: токсические свойства веществ связаны с характерными свойствами для всех опасных веществ одинаково. В качестве характерной опорной точки можно использовать область 50% смертности мышей при концентрации CL_{50}^{20} и времени действия вредного вещества 2 часа (точка d имеет координаты $\theta = \theta_d; C_d = CL_{50}^{20}; \tau_d = 120$).

Данная гипотеза требует экспериментального подтверждения, которое основывается на возможности построения уравнений вида (28) для различных вредных веществ.

Другой метод позволяет получить логический аналог вириального уравнения состояния в термодинамике, для чего уравнение регрессии можно искать в виде:

$$Z = \frac{\tau \cdot C}{R_i \cdot \theta} = 1 + B_2(\theta) \cdot C + B_3(\theta) \cdot C^2 + \dots \quad (29)$$

Третий метод позволяет получить логический аналог уравнения Ван-дер-Ваальса.

Обращая внимание на вид уравнения (6) и учитывая две характерные закономерности, о которых будет сказано ниже, запишем уравнение состояния в виде:

$$(C - C_r) \cdot (\tau - \tau_r) = R_i \cdot \theta. \quad (30)$$

Первая закономерность состоит в том, что при любом времени τ , даже в случае если $C = 0$, существует определенная вероятность спонтанных эффектов, то есть реализация опасности как бы “запаздывает” при любом времени воздействия. Эта вероятность обычно определяется в хроническом эксперименте по оценке возникновения неблагоприятных эффектов в контрольной группе животных при отсутствии воздействия $C = 0$. Спонтанные эффекты возрастают с течением времени и достигают максимальных значений вероятности при времени, соизмеримом с биологическим возрастом вида. Принимая квадратичную зависимость эффектов во времени, получим, что τ_r пропорционально τ^2 .

Вторая закономерность связана с тем, что для различных категорий эффектов пороги

воздействия при определенном времени действия быстро возрастают с ростом концентрации, поэтому здесь можно принять параболическую зависимость коэффициента C_r от концентрации. В результате зависимость (30) представим в виде:

$$(C - a \cdot C^2) \cdot (\tau - b \cdot \tau^2) = R_i \cdot \theta. \quad (31)$$

Уравнение (31) совпадает с (6), если в последнем случае ограничиться четырьмя членами ряда.

Таким образом, можно искать уравнение состояния в виде:

$$R_i \cdot \theta = b_1 \cdot C \cdot \tau + b_2 \cdot C \cdot \tau^2 + b_3 \cdot C^2 \cdot \tau + b_4 \cdot C^2 \cdot \tau^2 + \dots, \quad (32)$$

где $b_1 = 1,0$, $b_2 = 0$, так как при $C \rightarrow 0$ уравнение (32) должно строго переходить в уравнение (7).

В термодинамике существуют методики построения уравнений (28) – (30), однако нет экспериментальных методик, позволяющих установить связи между вероятностью состояния системы, которая определяется по характерным событиям и параметрами окружающей среды. В токсикологии же наиболее распространенный подход основан на установлении в экспериментах соответствия вероятности возникновения негативных эффектов у биообъектов с параметрами окружающей среды. Поэтому для построения универсального уравнения состояния системы следует распространить экспериментальный метод оценки индекса состояния на всю область токсикологических воздействий.

На линии постоянной вероятности негативного эффекта ($Pr = const$) значение θ согласно (7) и (21) может быть определено из следующего условия:

$$\theta = \theta_s (C_0/C)^{n-1}. \quad (33)$$

Здесь θ_s – значение θ при $C \rightarrow 0$, которое определяется согласно уравнения (25). Предположим, что показатель n в процессе, когда наблюдается постоянная вероятность $W = const$, в области наблюдаемых смертельных эффектов при высоких концентрациях постоянен. В общем случае эта величина должна определяться опытным путем на всей возможной области воздействия. Для смертельных, острых и хронических эффектов в соответствующих токсикологических экспериментах показатель степени n связан с наклоном прямой, сглаживающей опытные данные в координатах $Pr - \ln C$ и может отличаться для различных областей воздействия, а также различных токсикологических признаков. При этом в области острых и хронических эффектов необходим перевод соответствующих

эмпирических шкал опасности на эмпирическую шкалу φ_s , определяющую смертельные эффекты.

Таким образом, каждой точке возможной области исходных параметров ($0 \leq C < \infty$ и $0 < \tau < \tau_0$) может быть поставлено в соответствие значение индекса эмпирической шкалы φ . В свою очередь этой же точке может быть поставлено в соответствие значение индекса θ согласно уравнения (19). Исходя из связи эмпирического индекса опасности φ и индекса θ возможно построение уравнения состояния токсикологической системы при любых значениях величин τ и C .

В качестве примера, для установления соответствия индексов θ и φ рассмотрим область смертельных эффектов.

Как было показано ранее в первой статье данного сборника, закономерность (21) является следствием следующего уравнения:

$$Pr - Pr_0 = \beta_\tau \cdot \ln \frac{C}{C_0} + \beta_c \cdot \ln \frac{\tau}{\tau_0}, \quad (34)$$

$$\text{где } \beta_c - \beta_\tau = R_i \text{ и } \beta_\tau = n \cdot \beta_c.$$

Перейдем к безразмерной величине пробита ($Pr_\theta = Pr/\beta_c$) и примем, что $Pr_0 = f(\tau)$ при $C = C_0$, тогда для оценки состояния окружающей среды:

$$Pr_\theta = f(\tau) + n \cdot \ln \frac{C}{C_0} + \ln \frac{\tau}{\tau_0}. \quad (35)$$

В свою очередь, на линии постоянного пробита, где выполняется закономерность (21), при $C \rightarrow 0$ должно выполняться условие $Pr_s = \lim_{C \rightarrow C_0} Pr_\theta$, где Pr_s определяется согласно

(23). Таким образом, с учетом (23) и (35) получаем универсальное уравнение состояния вида:

$$Pr_\theta = Pr_s + n \cdot \ln \frac{C}{C_0} + \ln \frac{\tau}{\tau_s}. \quad (36)$$

Здесь Pr_s – пробит естественной смерти при данном значении τ_s , который вычисляется согласно (23), τ – время воздействия опасной среды на биондикатор.

В общем случае коэффициент n для выбранной точки $\{C, \tau\}$ определяет некоторое поле направлений опасных процессов около этой точки и зависит от вида протекающего процесса: при постоянной концентрации ($n = n_c$), при постоянном эффекте ($n = n_{Pr}$), при постоянном времени ($n = n_\tau$, идеальный случай резкого роста концентрации) и т.д. Таким образом, в общем случае можно ввести понятие политропного опасного процесса (греч. *polytropos* – многообразный).

Уравнение (36) через шкалу φ можно представить следующим образом:

$$\varphi = \varphi_s + 60,7957 \left(\ln \frac{\tau}{\tau_s} + n \cdot \ln \frac{C}{C_0} \right). \quad (37)$$

Таким образом, для любой точки возможной области воздействия может быть найдено значение индекса опасности φ , связанного с принудительной смертью объекта, через значение индекса φ_s , которое определяет опасность естественной смерти этого объекта в случае отсутствия негативного воздействия. При этом, если $\tau = \tau_s$, то на любой линии $\tau = const$ имеем:

$$\varphi = \varphi_s + 60,7957 \cdot n_\tau \cdot \ln \frac{C}{C_0}. \quad (38)$$

В свою очередь, если $\varphi = \varphi_s$ ($Pr_\theta = Pr_s$), то на линии постоянной вероятности негативного эффекта время воздействия и концентрация вредного вещества связаны соотношением:

$$\tau = \tau_s \left(\frac{C_0}{C} \right)^{n_{Pr}}. \quad (39)$$

Как видно из (38) и (39) параметр n может быть найден как для линии $\tau = const$, так и для линии $Pr_\theta = const$. Так как данный параметр определяет направление протекания процессов в окрестности выбранного исходного состояния биообъекта, то его среднее значение может быть найдено эмпирически. Например, для точек линии $Pr_\theta = const$ $d\{\tau = 120 \text{ мин}, C = C_d, \varphi = 100^\circ \Gamma\}$ и $O\{\tau_s = \tau_0, C = C_0, \varphi = \varphi = 100^\circ \Gamma\}$ из уравнения (39) получаем зависимость (22), откуда легко определяется значение n_{Pr} для случая среднесмертельных эффектов $Pr_\theta = Pr_s = 0$. В свою очередь из уравнения (38) для линии $\tau = const$ и точек $d\{\tau = 120 \text{ мин}, C = C_d, \varphi = 100^\circ \Gamma\}$ и $p\{\tau = 120 \text{ мин}, C = C_0, \varphi = 0^\circ \Gamma\}$ получим значение n_τ . Эмпирические значения n_{Pr} и n_τ для различных вредных веществ приведены в таблице 3.

С учетом уравнений (39) и (23) мы можем построить единую однозначную шкалу индекса опасности φ . При этом оценки индекса опасности φ согласно этой шкалы должны совпадать с оценками согласно уравнения (38), для чего следует определить значение n_τ для каждой линии $\tau = const$. Факт построения такой шкалы в виде диаграмм на основе имеющихся опытных данных иллюстрируется рисунком 3.

После того как определен способ измерения величины φ не представляет сложности повысить точность уравнений,

характеризующих состояние опасной системы. Покажем это на примере определения негативных эффектов для области, характеризующей пороговый уровень хронического воздействия. Для данной области концентрации вредных веществ определяются значением Lim_{ch} (см. табл. 1), а время воздействия $\tau = \tau_s$ составляет 4 месяца. Найдем значение величины θ согласно уравнения (19), а значение индекса опасности φ определим согласно уравнения (38). При этом для уравнения (38) сформулируем дополнительные условия: при $C = C_0$, имеем $\varphi = \varphi_s$ и при

$$\tau_s = \tau_0 \left(\frac{C_0}{C} \right)^{n_{Pr}} = 172800 \text{ мин} \rightarrow \varphi = 100^\circ \Gamma.$$

Таблица 3. – Параметр n_{Pr} уравнения (39), характеризующий среднесмертельные эффекты, и параметр n_τ уравнения (38) для времени воздействия $\tau = 120 \text{ мин}$

| Вещество | n_{Pr} | n_τ |
|---------------------|----------|----------|
| Азота диоксид | 1,1014 | 0,1999 |
| Азота оксид | 1,1031 | 0,2002 |
| Аммиак | 0,8589 | 0,1559 |
| Бензол | 0,8075 | 0,1465 |
| Бромбензол | 0,7769 | 0,1410 |
| Диметиламин | 1,1174 | 0,2028 |
| Диметилацетамид | 0,6928 | 0,1257 |
| Диметилформамид | 0,8328 | 0,1511 |
| Дитолилметан | 1,6774 | 0,3044 |
| Диэтилхлортиофосфат | 0,9679 | 0,1756 |
| Диметилэтанолламин | 0,9251 | 0,1679 |
| Диэтиламин | 0,8610 | 0,1562 |
| Диэтилэтанолламин | 0,8880 | 0,1611 |
| Диоксан | 0,7857 | 0,1426 |
| Диоксид серы | 1,1618 | 0,2108 |
| Метилфуран | 0,7930 | 0,1439 |
| Моноизопропиламин | 0,8502 | 0,1543 |
| Озон | 3,4993 | 0,6350 |
| Оксид углерода | 1,6416 | 0,2979 |
| Пиперидин | 0,8005 | 0,1453 |
| Сероводород | 0,8950 | 0,1625 |
| Сероуглерод | 0,7125 | 0,1293 |
| Толуол | 0,9663 | 0,1753 |
| Триэтиламин | 0,9894 | 0,1795 |
| Фенол | 0,9324 | 0,1692 |
| Формальдегид | 0,9324 | 0,1692 |
| Фуран | 0,8588 | 0,1558 |
| Фурфурол | 0,8314 | 0,1509 |
| Циклопентадиен | 0,8431 | 0,1530 |
| Цианистый бензил | 1,1762 | 0,2134 |
| Хлористый бензил | 1,3048 | 0,2368 |
| Этиленмин | 0,8328 | 0,1511 |

На рисунке 4 для 22 вредных веществ приведена регрессионная зависимость индекса θ от индекса опасности φ для области, характеризующей пороговый уровень хронического воздействия. Данная зависимость имеет вид:

$$\theta = \frac{C\tau}{R_i} = \exp(2,9459 + 0,02061\varphi). \quad (40)$$

Данное уравнение регрессии является значимым, при этом коэффициент корреляции достаточно высок и составляет 0,93.

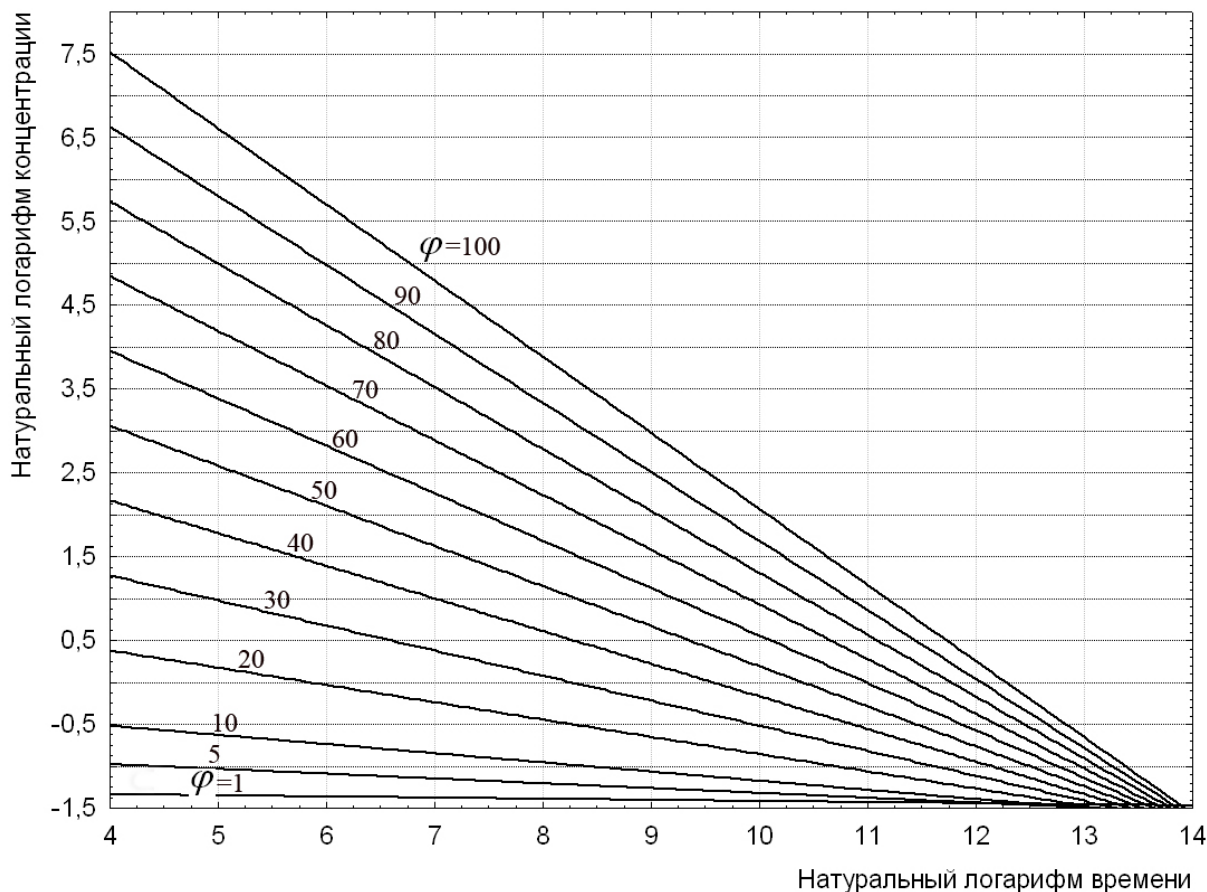


Рисунок 3. – Диаграмма опасности диоксида азота при ингаляционных воздействиях на мышей

Обратим внимание, что уравнение (40) имеет вид подобный уравнению, которое определяет связь между абсолютной (T) и эмпирической (t) температурами в термодинамике: $T = const \cdot e^{\int g(t) dt}$.

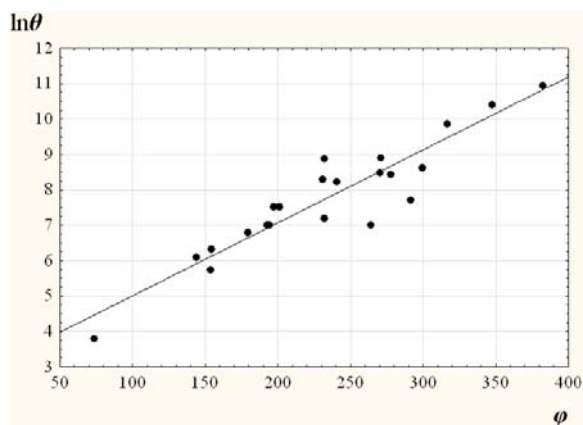


Рисунок 4. – Зависимость индекса состояния системы $\theta = C\tau/R_i$ от индекса опасности ϕ для области, определяющей пороговый уровень хронического воздействия

Таким образом, для установления соответствия между абсолютным индексом состояния системы θ и эмпирическим значением индекса опасности ϕ , который связан с вероятностью наблюдаемого смертельного эффекта у биоиндикаторов, нами использован принцип, широко применяемый в термодинамике. Этот принцип заключается в совместном рассмотрении результатов теоретического и эмпирического определения некоторого эффекта, наблюдаемого в системе. Данный эффект может быть количественно оценен как по данным опыта, так и по теоретическим данным.

При установлении теоретической закономерности нами было использовано решение (34), вытекающее из постулата подобия изменения свойств токсикологической системы во времени. С другой стороны использованы опытные данные об естественной и принудительной смертности, позволяющие оценить вероятность возникновения смертельных эффектов у биообъектов. Это дало возможность установить связь между параметрами опасной среды и вероятностью возникновения негативных эффектов у биоиндикаторов в виде уравнения состояния системы.

Таким образом, используя опытные данные по оценке смертельных воздействий, можно определить состояние системы на всей области опасных воздействий, то есть построить эмпирическую шкалу индекса опасности. Однако построение шкалы требует наличия достоверных экспериментальных данных по негативным эффектам и значениям концентраций вредных веществ C и времени воздействия τ . При этом построение шкал индексов и диаграмм опасности для различных веществ должно проводиться с учетом обработки максимально возможного количества экспериментальных данных. Однако следует отметить достаточно существенную неопределенность опытных данных в токсикологии. Например, согласно [3] для оксида углерода величина CL_{50}^{20} для белых мышей равна 2230 мг/м^3 , а согласно данным [4] соответствующее значение CL_{50}^{20} составляет 3970 мг/м^3 . Аналогичная ситуация наблюдается и для многих других опасных веществ. Поэтому тщательное определение на основе экспериментов показателей, характеризующих опасность веществ, представляет собой важную задачу в области шкалирования опасности, так как любая универсальная шкала формируется путем установления к ней требований как к объекту стандартизации.

Выводы

Предложенный метод позволяет производить оценку опасности среды путем установления связи между принудительной и естественной смертностью биоиндикатора. Это дает возможность обобщить опытные данные и получить универсальную методику оценки опасности среды при ингаляционных воздействиях. В данном случае опасность среды тестируется по живым объектам – белым мышам. Возможно также путем использования данных о хронических и острых воздействиях и применения шкалы опасности возникновения смертельных эффектов у биоиндикаторов установить соответствие между различными категориями негативных эффектов. Полученные результаты позволяют разработать универсальные диаграммы для определения опасности среды и в перспективе перейти к оценке опасности воздействий на другие живые объекты, в том числе и на человека.

Подобные диаграммы вида “ $P_{r\theta} - \varphi$ ” будут являться логическими аналогами диаграмм “энтропия-температура”, которые применяются в термодинамике для обобщения экспериментальных данных по термодинамическим свойствам различных веществ.

Систематизация опытных данных даст возможность в перспективе предсказывать значения предельно допустимых концентраций вредных веществ, используя методологию, аналогичную методологии определения термодинамических свойств веществ [1].

Таким образом, в данной статье показана возможность применения принятой в термодинамике логической схемы построения уравнений состояния систем для качественно иной области исследований, в данном случае – токсикологии.

Литература

1. Р. Рид., Дж. Праусниц, Т. Шервуд. Свойства газов и жидкостей. Л.: Химия, 1982. – 592 с.
2. М.П. Вукалович, И.И. Новиков. Уравнения состояния реальных газов. М.-Л.: Госэнергоиздат, 1948.
3. Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов V-VIII групп. Справочник / В.А. Филлов. – Л.: Химия, 1989. – 592 с.
4. И.В. Саноцкий, И.П. Уланова. Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических соединений. М.: Медицина, 1975. – 328 с.
5. Н.И. Мухелишвили. Курс аналитической геометрии. М: Вс. шк., 1967. – 655 с.
6. Временные методические указания по обоснованию предельно допустимых концентраций (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест. – М, 1989. – 110 с.
7. Г.Г. Онищенко, С.М. Новиков, Ю.А. Рахманин, С.Л. Авалиани, К.А. Буштуева. Основы оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. М.: НИИ ЭЧ и ГОС, 2002. – 408 с.
8. David E. Harrison et al. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice // Nature (16 July 2009). V. 460. P. 392–395. Doi:10.1038/nature08221.