

На правах рукопису

АНТОМОНОВ Михайло Юрійович

УДК 504. 75.05 + 613.6

: 001.61:001.891.573

**АНАЛІЗ ЗАГАЛЬНИХ ЗАКОНОМІРНОСТЕЙ
РЕАКЦІЙ БІОСИСТЕМ НА ДІЮ
НЕІДЛІВНИХ ФАКТОРІВ НАВКОЛИШНЬОГО ТА ВИРОБНИЧОГО СЕРЕДОВИЩА
МЕТОДАМИ МАТЕМАТИЧНОГО МОДЕЛЮВАННЯ**

14.00.07 - "Гігієна"

05.13.09 - "Управління в біологічних та
медичних системах" (включаючи
вастосування обчислювальної техніки)

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора біологічних наук



613
61:004
54:004

Роботу виконано в
центрі Міністерства

Наукові консультанти:

- доктор медичних наук Сердюк Андрій Михайлович
- доктор медичних наук Звіняцьковський Ян Йосифович

Офіційні опоненти:

- член-кор. АН та АМН України, доктор медичних наук, професор Трахтенберг Ісаак Михайлович
- доктор біологічних наук Котова Аліна Борисівна
- доктор медичних наук, професор Шевченко Андрій Моїсейович

Провідна установа: УкрНДІГІНТОКС МОЗ України

захист відбудеться "___" _____ 1993 р. в _____ годині
на засіданні спеціалізованої ради Д.088.18.01 "Гігієна"
при Інституті медицини праці АН та АМН України
за адресою: 252033, Київ, вул. Санжарівського, 75.

В дисертації можна ознайомитись в науковій бібліотеці Інститута
медицини праці АН та АМН України.

Автореферат розіслано "___" _____ 1993 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
кандидат медичних наук

А. І. Ковальова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. В теперішній час охороні навколишнього середовища і пов'язаній з нею проблемою захисту здоров'я людини від шкідливої дії антропогенних факторів надається першочергова увага. Соціальне замовлення науки на рішення цих питань визначається очевидним і майже повсемісне погіршення якості середовища мешкання людини і, відповідно, погіршення здоров'я населення, яке відбулося за останні десять років в багатьох регіонах України, призвело до констатації ситуації як "ситуації екологічного лиха".

Головна, системоутворююча роль у розробці і здійсненні заходів по охороні і поліпшенню здоров'я населення належить перспективному напрямку сучасної профілактичної медицини - гігієні навколишнього середовища [Г.І.Сидоренко та ін., 1991; І.М.Трахтенберг, Г.І. Сидоренко, 1986; Є.Н.Шиган, 1986; М.Г. Шандала, Я.І.Звіняцьковський, 1988, С.В.Алексєєв, В.В.Усенко, 1988].

Отже, ефективність запропонованих гігієнічних рекомендацій в значній мірі визначається методичним і теоретичним рівнем досліджень, які проводились, глибиною і якістю математичного аналізу отримуваних результатів і висновків.

Все більш явно виявлена в останній час тенденція використання гігієністами-дослідниками у своїх розробках по отриманню знань про фундаментальні механізми біологічного реагування, математизації гігієнічних досліджень, використання в них комп'ютерної техніки, вихід на науково обгрунтовані закономірності впливу шкідливих факторів навколишнього середовища на різні системи організму, виявлення популяційних залежностей цього реагування дозволяє говорити про виникнення нового наукового напрямлення - теоретичної гігієни.

Теоретичну гігієну можливо визначити як наукову дисципліну, яка вивчає та описує реакції біосистем різного рівня ієрархії на вплив шкідливих факторів навколишнього середовища, виявляє механізми і загальні закономірності цього реагування. Очевидно, що таке вивчення неможливо без привернення знань із суміжних до гігієни наукових напрямків, а також математичних методів та

заходів. У зв'язку з цим виникає як мінімум чотири проблеми, розробка яких сприяла б формуванню наукових основ теоретичної гігієни.

І. Застосування математичних підходів в гігієнічних дослідженнях вкрай затруднено як за рахунок очевидних суб'єктивних причин, так і внаслідок колосальної складності самого об'єкту дослідження - біосистеми і якісної різноманітності реакцій біосистем на різноманітні зовнішні впливи.

Традиційно закористовані в гігієні математичні заходи, як правило, обмежуються розрахунком головних статистичних характеристик, використанням методів статистичного порівняння виборок поміж себе і оцінок вірогідності цієї відмінності, методами кореляційного дисперсійного і регресійного аналізу [Г.Ф.Лакін, 1990; Д.Сепетлієв, 1968; В.С.Каган, Т.Н.Красовський, В.І.Штабський, 1986]. Іноді використовуються методи математичного планування експериментів [А.Н.Лисенков, 1979, В.Н.Максимов, 1980], кластерний і дискримінантний аналіз [В.В.Власов, 1988], імовірні підходи - особливо в гігієнічному нормуванні [В.С.Турусов, Н.Ф.Ізмеров, А.А.Каспаров, 1986; Ю.Д.Парфенов, 1986; Р.М.Хвастунов, 1991; В.А.Копанев та ін., 1988], диференціальні рівняння для опису динаміки біопроектів [С.Н.Голіков, І.В.Саноцький, А.А.Тіунов, 1986; В.М.Глушков та ін., 1978], структурно-функціональне моделювання [В.Н.Косельцев, 1978] та його різновидність - компартментальний аналіз в токсикокінезиці [Л.Є.Холодов, В.П.Яковлев, 1985; Н.А.Толоконцев, В.А.Філов, 1976; А.А.Голубев, Є.І.Льбіна, Н.А.Толоконцев, 1973]. В останій час одержали розповсюдження різноманітні спеціальні методи: різнісний спосіб [Р.Н.Хвастунов, Г.А.Піддубський, 1986], метод групового обліку аргументів [А.Г.Івахненко, І.А.Молер, 1985], спектральний аналіз [Д.І.Сангурський, Є.А.Гойда, 1989], теорія катастроф [С.Чурдаєв, 1987].

Однак критичний аналіз виявляє ряд методичних і технічних похибок в використанні гігієністами математичних методів для обробки результатів гігієнічних досліджень. Використання найпростішого статистичного критерія Ст'юдента в 70%-ти випадках відбувається з помилками [В.В.Власов, 1988], загальна частота

помилки в застосуванні статистичних методів по закордонним даним складає від 44 до 78% [I.C.Hall, 1982], широко розповсюджені при застосуванні статистичних підходів похибни методичного характеру [I.Д.Ташкер, 1991].

Таким чином, з одного боку, актуальною проблемою залишається задача розширення математичної бази гігієни, як в плані статистичної обробки результатів досліджень, так і більш поглибленого математичного аналізу даних, удосконалення методів виявлення та підтвердження закономірностей, що вивчаються, використанням математичних підходів.

2. Наступною проблемою достатньо актуальною для сучасної гігієни взагалі, а для теоретичної гігієни в особливості, є виявлення загальних закономірностей у реакціях біосистем різного рівня ієрархії на вплив шкідливих факторів навколишнього середовища. Бажаність вивчення і формалізованого опису пристосованих процесів пояснюється ще і тим, що при гігієнічному нормуванні, шкідливих факторів постулюється необхідність урахування характеру і ступеню їх вираження [Г.І.Сидоренко, 1985, М.Г.Шандала, 1989].

Пристосувальні процеси, об'єднані поняттям "адаптація", являються предметом дослідження спеціалістів в різних галузях науки - від техніки і кібернетики до фізіології і біохімії [В.С.Михалевич, 1989; Л.А.Растрюгін, 1981; В.П.Ізясачев, 1980; Ф.З.Меерсон, 1981; Д.С.Саркасов, 1987]. Починаючи з основоположних робіт Г.Сел'є, П.В.Цимонова, У.Кеннона, П.К.Анохіна, виявлення закономірностей у розвитку пристосувальних процесів і формалізоване їх подання стає предметом поглибленого наукового аналізу [П.В.Сим'юнов, 1962; П.К.Анохін, 1980; Д.С.Саркасов, 1987; Л.Х.Гаркаві та ін., 1979; К.В.Судаков, 1984]. Проте для практичного обліку у гігієнічному нормуванні якості і ступеню вираження різноманітних пристосувальних реакцій необхідна більш чітка їх формалізація з подальшим чітким математичним вираженням.

3. Функції реакцій біосистем у відповідь на зовнішню дію шкідливих факторів оточуючого середовища, які традиційно називаються у гігієні залежностями типу "доза-час-ефект", описуються за допомогою різних математичних виразів

[Н.В.Лазарев, 1938; М.А.Пінігін, 1985; В.А.Копанев та ін., 1988; Г.І.Красовський, 1987; Качевський, 1987; Н.Я.Янішева та ін., 1983].

Гіпотетична можливість опису залежності типу "доза-час-ефект" універсальною математичною функцією, з якої виходили б всі інші використані у гігієні математичні вирази, визначає доцільність на дальших досліджень в цій галузі.

Це завдання стає ще більш складним, а мета ще більш привабливою при спробі опису ефектів комбінованої, комплексної та сполученої дії факторів. Різноманітні спроби такого опису і оцінки ефектів сумісної дії факторів у гігієні проводяться постійно, але задача ця далека від свого остаточного вирішення [Б.М.Штабський та ін., 1991; В.І.Сватков, 1989; П.А.Нагорний, 1984; Р.М.Хвастунов, 1986].

Таким чином, можна вважати, що проблема вибора, розробки та удосконалення математичного апарату для опису залежностей типу "доза-час-ефект" як при роздільній, так і при сумісній дії факторів продовжує бути актуальною для сучасної гігієни.

4. Ще одним достатньо самостійним завданням, що набуває все більшу актуальність для гігієни та екології, є задача автоматизованої обробки інформації про стан навколишнього середовища та здоров'я населення і її повноцінного математичного аналізу з використанням сучасних засобів обчислювальної техн'ки і програмного забезпечення [М.Г.Шандала, Я.І.Звиняцьковський, 1988; Є.Н.Шагє, 1986].

Дослідження, які ввійшли у дисертаційну роботу, виконувались здобувачем в якості керівника або відповідального виконавця у таких НДР (ДР: №0125019631, №018500077489, №01890037492, №VA01002640P, №VA01002659P).

Мета роботи є виявлення загальних закономірностей реагування біосистем різного рівня ієрархії на дію шкідливих факторів сточуючого та виробничого середовища та розробка математичних методів опису і аналізу цих закономірностей.

Для досягнення мети необхідно вирішити наступні задачі:

- узагальнити і систематизувати експериментальні та натурні гігієнічні дослідження дії шкідливих факторів навколишнього середовища різної природи на біосистеми різного рівня ієрархії і

розробити методи їх математичного опису;

- дослідити та описати особливості реагування різних біосистем на дію факторів оточуючого та виробничого середовища методами математичного моделювання;

- розробити інтегральні оцінки значимості для біосистем різних факторів, шляхів їх надходження, інформативності показників, що реєструються.

- розробити методи розрахунку критичних рівней діючих факторів, які викликають визначений (заданий) біологічний ефект при роздільній (пороги та підпороги) і сумісній (максимально допустиме навантаження) дії факторів, та методи розрахунку експрес-оцінок гігієнічних нормативів;

- розробити методи дослідження та описання головних закономірностей впливу антропогенних факторів навколишнього середовища на стан здоров'я населення;

- розробити та апробувати програмне забезпечення, яке реалізує запропоновані методи.

Новина роботи полягає в наступному:

- проведено аналіз та узагальнення результатів різноманітних експериментальних і натурних гігієнічних досліджень по дії факторів різної природи на різні біосистеми;

- розроблено методи і алгоритми формування часткових математичних моделей реагування різних біосистем а дії шкідливих факторів навколишнього середовища типу "доза-час-ефект" та створено такі моделі для процесів, що аналізуються;

- запропонована і апробована структурно-функціональна модель пристосувального процесу та виконано математичний опис її роботи;

- розроблена критеріальна шкала визначення типів різних пристосувальних процесів (від норми до патології) згідно з динамікою відповідних реакцій біосистем;

- виявлено загальні закономірності реагування біосистем на зовнішню дію факторів незалежно від рівня ієрархії біосистем, природи діючих факторів, їх кількості, шляхів та режиму надходження;

- розроблено математичний апарат опису загальних закономірностей реагування біосистем на дію шкідливих факторів

навколишнього середовища та виконано такий опис для проаналізованих закономірностей;

- розроблено методики розрахунку інтегральних оцінок дії факторів на біосистеми, які дозволяють порівнювати значимість для біосистем різних діючих факторів, шляхів їх надходження, інформативність реєстрованих показників, рівней ієрархії біосистем, а також формувати узагальнені територіальні екологігігієнічні характеристики, і проведено розрахунок цих оцінок для деяких факторів і біосистем;

- розроблено методики розрахунку критичних рівней діє факторів, що викликають визначений біологічний ефект при роздільній (пороги та підпороги) і сумісній (максимально допустиме навантаження) дії факторів з урахуванням часу цієї дії, та проведено розрахунок цих рівней для ряду гігієнічних досліджень;

- розроблена методика відокремлення ізольованих ефектів при спільній (комплексній, комбінованій та сполученій) дії факторів, розрахунок для них критичних рівней, ступеня їх потенціонування і антагонізму, і проведено такий розрахунок для деяких гігієнічних досліджень;

- розроблено ряд експрес-методик розрахунку гігієнічних нормативів і проведено їх апробацію;

- для обробки натурних даних системи "середовище-здоров'я" запропоновано комплекс методик алгоритмів і математичний апарат, які дозволяють оцінювати значимість діючих факторів, інформативність реєстрованих показників здоров'я, вірогідність і ступінь впливу реєстрованих факторів середовища на показники здоров'я (захворюваність), розраховувати регіональну "норму" здоров'я, визначати максимально припустиме навантаження і виконувати прогноз можливих змін у стані здоров'я населення;

- розроблено, апробовано і впроваджено програмне забезпечення, яке реалізує всі запропоновані методи.

Положення, що виносяться на захист.

І. Пристосувальний процес, який проходить при дії на біосистеми шкідливих факторів навколишнього середовища, може бути поданий у вигляді трьох-блочної структурно-функціональної моделі, в якій перший блок виконує функцію інерційно!

біотрансформації зовнішнього впливу, другий є власно пристосувальною ланкою, а на третьому відбувається взаємодія первинних і повторних ефектів і формування вихідної функції біосистеми.

2. Тип пристосувального процесу (норми, адаптації, компенсації, регенерації, патології) може бути визначено за допомогою розроблених формалізованих критеріїв згідно з динамікою вихідної функції біопроцесів в період дії, після дії та при навантаженні; за функціями вираження цих процесів можливо розраховувати експрес-оцінки диференційних гігієнічних нормативів.

3. Використання системно-імовірних уявлень про механізми формування реакцій біосистем на зовнішню дію надає можливість одержати універсальний математичний вираз, з якого надходять деякі біологічні і фізіологічні закони реагування типу законів Стівенса, Габера-Лазарева, Вебера-Фехнера та інші.

4. Розроблені математичні моделі типу "доза-час-ефект", які використовують методи теорії імовірності, дозволяють для заданого рівня значимості ефектів визначити критичні значення діючих факторів при ізольованій (пороги і підпороги) і сумісній (максимально припустиме навантаження) їх дії.

5. Розроблений програмно-алгоритмічний комплекс аналізу системи "середовище-здоров'я" дозволяє в автоматизованому режимі за результатами еколого-популяційних досліджень визначити надійність гігієнічних нормативів, отриманих в експериментальних дослідженнях.

Теоретична значимість.

1. Використання запропонованої трьохблочної структурно-функціональної моделі пристосувальних процесів дозволяє більш ефективно планувати і проводити експериментальні гігієнічні дослідження динаміки дії шкідливих факторів навколишнього середовища на біосистеми. Ця модель сприяє виявленню і кількістному опису механізмів пристосувальних реакцій; встановленню закономірностей в біопроцесах, незалежно від природи діючих факторів, шляхів їх надходження і рівня ієрархії біосистеми.

2. Застосування у наукових дослідженнях розробленої класифікації якісно різних пристосувальних процесів дозволяє визначати їх тип і ступінь виразності по експериментальним

результатам різного роду. Запропонована система математичних критеріїв віднесення процесу, що вивчається до того чи іншого типу пристосувальних процесів може застосовуватись не тільки в межах розробленої класифікації, а й у класифікаціях, запропонованих іншими авторами.

3. Можливість у звернутому вигляді подавати інформацію про залежності типу "доза-час-ефект", використовуючи запропоновані підходи до формування інтегральних оцінок, веде до значного спрощення процесу розробки і використання математичних моделей цих залежностей, разом з тим дозволяє зіставляти значимість впливу факторів, шляхів їх надходження (розраховувати біологічні еквіваленти), порівнювати чутливість різних біосистем, оцінювати інформативність реєстрованих показників, а також формувати узагальнені еколого-популяційні характеристики стану об'єктів.

4. Запропонований у роботі математичний вираз, який одержано в результаті узагальнення особистих досліджень і витікає з системно-імовірних положень, дозволяє по'єднати ряд окремих закономірностей біологічного реагування на зовнішню дію та поширити знання про механізми реагування біосистеми.

Практична значимість роботи має декілька аспектів: методологія експериментального дослідження, що направлено на виявлення закономірностей пристосувальних реакцій; класифікація математичних методів, що використовуються, за метов та завданнями гігієнічного дослідження; алгоритмічне та програмне забезпечення рішення задач гігієнічного нормування.

Значимість роботи полягає у можливості (за допомогою розробленої технології - методів алгоритмів і програм) оптимізації проведення гігієнічних досліджень реакцій біосистем на різноманітні зовнішні дії аналізу результатів, використання їх для задач гігієнічного нормування, опису впливу шкідливих факторів на стан здоров'я населення і розробки рекомендацій по оптимізації навколишнього середовища.

Практична цінність наукових досліджень, виконаних у межах цієї роботи, підтверджено наступними впровадженнями.

Матеріали роботи використані при підготовці методичних рекомендацій.

I. Методические рекомендации по оценке биологического дейс-

твия малоинтенсивной микроволновой радиации для гигиенической регламентации в условиях окружающей среды, К. 1981.

2. Рекомендации по обезвреживанию твердых недревесных отходов деревообрабатывающего производства почвенными методами, К. 1985.

3. Организация и проведение лабораторного контроля объектов окружающей среды на патогенные эшерихии, К. 1986.

4. Оценка влияния загрязнения атмосферного воздуха канцерогенными полициклическими ароматическими углеводородами на заболеваемость злокачественными новообразованиями органов дыхания, К. 1987.

5. Математична обробка результатів медично-біологічних досліджень, К. 1993 (в печаті).

За результатами дослідження підготовлені наступні інформаційні листи.

1. Гигиенические рекомендации по обезвреживанию твердых и жидких отходов деревообрабатывающего производства почвенными методами, К. 1985.

2. Рекомендации по биолого-гигиеническому исследованию и оценке приспособительных процессов биосистем при воздействии внешних факторов, К. 1985.

3. Интегральная характеристика воздействия факторов окружающей среды на население, К. 1987.

4. Рекомендации по расчету интегральной функции состояния здоровья, К. 1989.

5. Методические подходы к изучению заболеваемости сельского населения в местах интенсивного применения пестицидов и удобрений, К. 1990.

6. Методические подходы к прогнозированию показателей качества питьевой воды и здоровья населения, К. 1992.

7. Рекомендации по ориентировочной стоимостной оценке ущерба здоровью населения, подвергшегося действию вредных факторов окружающей среды, К. 1993.

8. Программно-алгоритмический комплекс МАГ обработки результатов эколого-гигиенических исследований, К. 1993.

Результати досліджень включено до учбових підручників для студентів біологічних спеціальностей вузів.

1. Методи математической биологии. Т.7. Методы анализа и синтеза биологических систем управления, К.1983.

2. Методы математической биологии. Т.8. Методы решения задач биологии и медицины на ЭЕМ, К. 1984.

Пакет програм, розроблений для аналізу системи "середовище-здоров'я", використовується для обробки даних міст: Києва, Краматорська, Маріуполя, Красноперекопська, Армянська, Рубежного, Орджонікідзе, Марганца, Ніколаєва.

Апробація роботи. Основні положення дисертаційної роботи доповідались на 40 наукових конференціях, нарадах, симпозиумах. В тому числі: на XIV Міжнародному генетичному конгресі (Москва, 1978); XIX Генеральній асамблеї URSI по біологічним ефектам електромагнітних хвиль (Фінляндія, Хельсінкі, 1978); II Міжнародній конференції СЕВ з основних проблем біоніки (Москва, 1978); конференції "Системний аналіз і моделювання в охороні здоров'я" (Новокузнецьк, 1980); XII Міжнародній конференції з гігієни навколишнього середовища (Венгрія, Печь, 1980); VII Всесоюзній конференції з нейрокібернетики (Ростов-на-Дону, 1980); VI і VIII Українських конференціях з біоніки (Ужгород, 1981, Кременчук, 1985); Всесоюзному симпозиумі по застосуванню математичних методів і ЕОМ у медично-біологічних дослідженнях (Ленінград, 1982); Всесоюзній конференції "Проблеми оцінки функціональних можливостей людини та прогнозування здоров'я" (Москва, 1985); Всесоюзній конференції "Біоніка і біомедікибернетика" (Ленінград, 1986); II Всесоюзній конференції "Фізіологія екстремальних станів та індивідуальний захист людини" (Москва, 1986); XI і XII з'їздах гігієністів України (Київ, 1986, Одеса, 1991); Всесоюзній конференції "Проблеми створення і удосконалення автоматизованих інформаційних систем охорони навколишнього середовища та здоров'я населення промислових міст" (Ангорськ, 1986); Галузевій нараді з методологічних аспектів гігієнічного дослідження сполученої і комбінованої дії (Львів, 1986); Республіканських наукових конференціях з гігієни навколишнього середовища (Кривий Ріг, 1989, Київ, 1993); Всесоюзній науковій конференції "Проблеми моніторинга за здоров'ям населення промислових міст" (Ангорськ, 1989); III науково-технічний конференції "ДЗУ-89" (Болгарія, Варна, 1989); Всесоюзній

конференції "Актуальні проблеми гігієнічного регламентування хімічних факторів в об'єктах навколишнього середовища (Перм, 1989); конференції "Медично-біологічні і соціально-економічні аспекти охорони навколишнього середовища (Перм, 1990); науково-суспільному читанні з проблем екології та охорони природи Азовського моря (Маріуполь, 1991); науково-практичній конференції "Метагігієна" (Київ, 1993).

Структура та об'єм роботи. Дисертація містить вступ, шість глав, заключення та висновки, список літератури та додаток. Викладена на 310 сторінках машинопису, містить 51 малюнок і 107 таблиць. Список літератури нараховує 650 робіт, з них 175 іномовних джерел.

Роботу виконано у Українському науковому гігієнічному центрі МОЗ України за підтримкою і допомогою багатьох співробітників. Більшість первинних даних одержано у профільних лабораторіях Центру. За їх надання та рекомендації при аналізі цих даних здобувач висловлює саму щиру вдячність співробітникам: лаб. канцерогенних факторів - д.м.н. проф. Янишевій Н.Я., д.м.н. Черніченко І.А., лаб. мікробіології і вірусології - д.м.н. Грігор'євій Л.В., д.м.н. Корчак Г.І., лаб. планування - д.м.н. Кіреєвій І.С., лаб. імунології і алергології - д.м.н. Віноградову Г.І., к.б.н. Науменко Г.М., к.м.н. Вінарській О.І., лаб. біолого-гігієнічних досліджень - д.м.л. Рудневу М.І. к.б.н. Навакатікяну М.О., к.б.н. Гончар М.М., к.б.н. Дегтярю В.М., лаб. ДТП - к.м.н. Пригоді Ю.Г., к.б.н. Обухан О.І., лаб. шума - Сидоренко Ж.Г., лаб.битової хімії - д.м.н. Волощенко О.І., к.м.н. Мудрому І.В., лаб. популяційної генетики - д.м.н. Тимченко О.І. Програмна реалізація, розроблена автором, алгоритмів даних виконана за допомогою с.н.с. Русакової Л.Т. та інших співробітників лабораторії математичних методів в гігієні.

ЗМІСТ РОБОТИ

Вступ. Обґрунтована актуальність проблеми, сформульовані мета і задачі дослідження, положення, що виносяться на захист, новина роботи, теоретична та практична значимість.

У розділі I "Аналіз використання математичних методів у дослідженні впливу факторів навколишнього середовища на

біосистему" узагальнено і проаналізовано більше 600 вітчизняних та закордонних джерел з даної проблеми.

Аналіз проводився за наступними основними напрямками: можливості математичного опису біосистем і їх реакцій на дію факторів навколишнього середовища; математичні методи, які можуть бути використані для опису біопроектів у експериментальних дослідженнях і можливості цих методів; практика використання математичних підходів у гігієнічних дослідженнях для аналізу механізмів біопроектів та опису залежностей реагування на зовнішню дію; можливості математичних методів, програмного і комп'ютерного забезпечення натурних моніторингових еколого-гігієнічних досліджень.

Показано, що незважаючи на велику кількість різноманітних засобів, методів і підходів, які розроблені у сучасній прикладній математиці, практика використання їх у гігієнічних дослідженнях далека від досконалості. Відсутня чітка технологія використання математичних методів у відповідності меті та задачам гігієнічного дослідження.

Опис пристосувальних процесів, які відбуваються у біосистемах у відповідь на зовнішню дію, слабо формалізовано, відсутні чіткі логічні, а тим паче математичні, критерії відмінні типів пристосованих реакцій. У теорії гігієнічного нормування постулюються необхідність обліку характеру і ступеня виразності пристосувальних процесів, проте не розроблено алгоритмів так званого обліку.

Показано можливість і доцільність більш широкого застосування методів структурно-функціонального моделювання для виявлення механізмів біопроектів, їх блочного (компаратментального) подання, розрахунку параметрів функціонування цих блоків (підсистем). Як правило, динаміка реакції біосистем на зовнішню дію описується експоненціальними, S-образними, горбообразними кривими або їх комбінаціями, що дозволяє за допомогою методів структурно-функціонального моделювання достатньо надійно ідентифікувати внутрішню структуру біопроекту.

Для опису залежностей типу "доза-час-ефект" або їх різновидів, починаючи з фундаментальних робіт Габера, М.В.Лазарева, Є.Леве і по теперішній час (у роботах М.О.Пінігіна,

Г.І.Красовського, М.Б.Штабського), використовуються достатньо прості алгебраїчні вирази типу виробничих функцій, які не можуть бути признані адекватними. З другого боку, у токсикологічних дослідженнях загально прийнятим вважається пробіт-аналіз, який використовує функцію нормального (логнормального) розподілення для опису залежності типу "доза-відповідь", тобто імовірносний підхід. Можливо, об'єднання методів (теорії) імовірності все більше популярного у теперішній час у зв'язку з розповсюдженням ризикової концепції нормування, і традиційних "алгебраїчних методів" надасть можливість одержати достатньо універсальний математичний вираз для опису залежностей типу "доза-час-ефект" як при відокремленні, так і при сполученій дії факторів.

Розглянуто питання вивчення і опису системи "середовище-здоров'я". Показано, що при проведенні натурних еколого-гігієнічних досліджень використовуються різноманітні схеми дослідження, аналізується безліч здоров'я формуючих факторів, реєструється безліч показників стану здоров'я. Проте методика обробки та аналізу даних недостатньо обгрунтована. Математичні методи, які використовувались, наприклад, у АДС - найбільш могутній системі моніторингу системи "середовища-здоров'я", обмежуються достатньо слабкими операціями статистичного і кореляційного аналізу.

В заключному розділі розглянуто можливість застосування обчислювальної техніки і програмного забезпечення, та доводиться необхідність розробки оригінального проблемно-орієнтованого програмного забезпечення для аналізу результатів експериментальних і натурних гігієнічних досліджень.

Розділ 2 "Концептуальні основи організації пристосувальних процесів і їх використання у гігієнічному нормуванні" носить переважно теоретичний характер.

На початку розділу подані основні означення тих термінів, які будуть використовуватись у подальшій роботі; визначено понятійний рівень і рівень абстрагування при опису біосистем та їх реагування на зовнішню дію.

Далі сформульовані основні принципи організації і функціонування біосистем. Розглянуто можлива залежність виразності різних пристосувальних реакцій від рівня ієрархії біосистем.

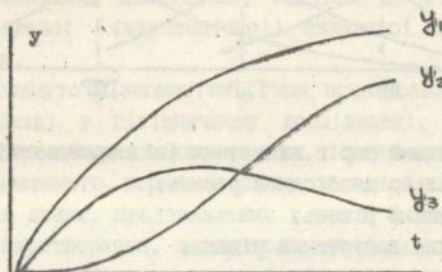
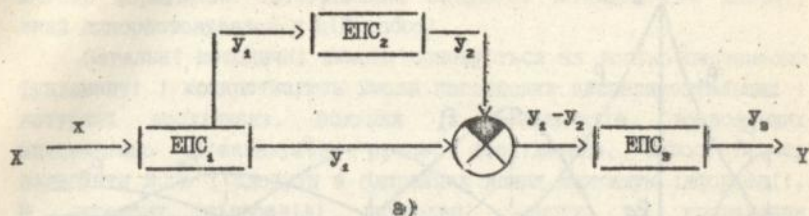
Подано принципову схему їх послідовних переходів від "менш патологічних" до "більш патологічних" при збільшенні рівня дії фактора або при зміні рівня ієрархії біосистеми. Описуються основні системоутворюючі принципи: взаємозв'язку структури і функції; оптимальної структурної і функціональної автономності, адекватності біосистеми до середовища, яке оточує, єдності детермінованих і імовірносних властивостей. Розглянуто основні механізми функціонування біосистем: реагування на специфічні і неспецифічні сигнали, компенсації за рахунок підключення резервних елементів, горизонтальних та вертикальних зв'язків, структурного і функціонального перехрещення та інші механізми. На схематичному рівні зображено можливий імовірнісний опис механізму пристосувального процесу біосистеми при зміні навколишнього середовища.

З використанням методів структурно-функціонального моделювання розглянуто блок-схему пристосувального біопроецесу, приведено математичний опис (з використанням систем диференціальних рівнянь) її роботи в період постійної дії фактора, в період посліди і при преривистій дії. Показано, що функції основних рішень цієї системи відповідають реально спостереженим у дослідженнях експоненціальним, S-образним і горбообразним функціям.

Як найбільш оптимальну розглянуто трьохблочну структуру пристосувального процесу, подана біологічне тлумачення усіх блоків - підсистем (мал. 1).

У цьому ж розділі представлена можлива класифікація пристосувальних процесів від "норми" до "патології". Для кожного типу реакції надано словесні означення і розроблено математичні критерії, які відповідають цим означенням. Відміни поміж різними типами пристосувальних реакцій запропоновано визначити за інтегральними характеристиками функцій біопроецесів у період дії, післядії і з навантаженням, а саме: за площами кривих, точками виходу з "коридора норми" і повернення у нього, точками екстремумів тощо. Таким чином, можливо відокремити п'ять типів пристосувальних процесів: форма, адаптація (А), компенсація (К), репарація (регенерація) (Р), необоротні пошкодження (патологія) (П).

Структурно-функціональна модель
приспосувального процесу



а) блок-схема пристосувального процесу;

б) графіки вихідних функцій основних підсистем.

X - зовнішня дія,

Y - вихідна функція усієї біосистеми,

y_1, y_2, y_3 - вихідні функції елементарних підсистем (ЕПС);

ЕПС₁ - здійснює функцію інерційної біотрансформації зовнішньої дії,

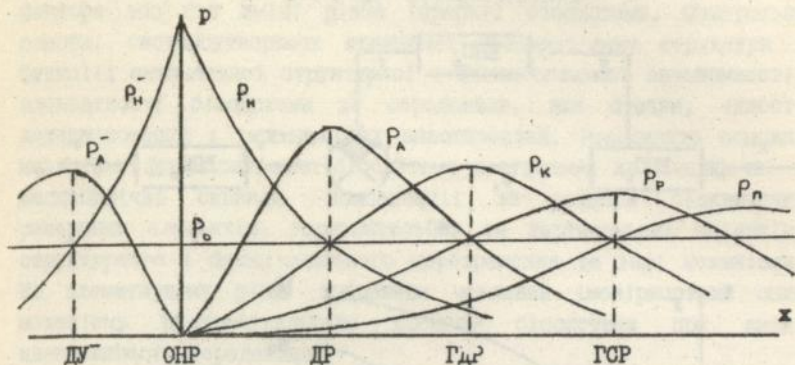
ЕПС₂ - власно пристосувальний блок,

ЕПС₃ - сприймає функцію y_1 і y_2 з протилежними знаками і здійснює зворотню функцію біосистеми.

Мал. 1.

Запропоновано концептуальну імовірносну модель зустрічальності (виразності) цих пристосувальних процесів ($P_H, P_A, P_K, P_P, P_{II}$) при зміні часу та сили зовнішньої дії (мал. 2).

Залежність виразності пристосувальних реакцій
(p) від рівня дії факторів (x)



- p_0 - методичний поріг виявлення (відокремлення),
ОНР - оптимально необхідний рівень,
ДУ - допустимий рівень,
ГДУ - гранично допустимий рівень,
ГСР - гранично стерпний рівень.

Мал. 2

Приведено математичну модель функцій типа "рівень дії - імовірність виникнення конкретної пристосувальної реакції", яка використовує щільність розподілу Вейбула:

$$p_i = k_i n_i x^{n_i - 1} \cdot \exp(-k_i x^{n_i}), \quad x \geq 0,$$

де i - номер пристосувального процесу.

Подібний підхід дозволив розробити систему шкал диференціальних гігієнічних регламентів, залежних від ступеня виразності пристосувальних реакцій. Представлено методика і алгоритм розрахунку таких експрес-оцінок диференціальних гігієнічних регламентів на прикладі дії шуму в умовах короткострокового фізіологічного дослідження.

Розділ 3 "Експериментально-теоретичні методи дослідження" носять методичний характер.

В ньому викладено загально-методичні вимоги до планування,

постановки та аналізу експериментальних і натурних гігієнічних досліджень; розглянуто типи початкових даних і їх перетворення; методи формування інтегральних оцінок і математичний апарат, який використовувався у цій роботі.

Загальні методичні вимоги ґрунтуються на логіко-системному фундаменті і конкретизують умови постановки експериментальних і натурних досліджень, подання їх результатів, дозволяючих максимально об'єктизувати процес дослідження, спростити та полегшити його і здобути з одержаних даних максимум інформації. В окремому підрозділі викладені вимоги до проведення експериментальних досліджень, здатних до відокремлення власно пристосувальної (адаптаційної) складової з загальною реакцією біосистеми.

Розглянуто різноманітні типи початкових даних, які можуть бути одержані у гігієнічному дослідженні, що відносяться до номінальної шкали, шкали рангів, інтервалів і відносин, та способи взаємного переходу даних з одної шкали у іншу. Для кількісних даних, представлених у шкалі відносин, запропоновано алгоритм перетворення, що дозволяє уніфікувати різнорідні дані. Алгоритм складається з виконання трьох етапів обробки: вибора (розрахунку) "норми", одержання безрозмірного еквівалента і нормування. Для кожного етапу декілька варіантів розрахунків.

В цьому ж розділі запропоновані методики формування інтегральних оцінок обох основних класів: 1) згортка сукупності багатомірних ознак об'єкту дослідження (якості середовища або стану здоров'я) в одну характеристику і 2) розрахунку інтегральних величин за функціями біопроцесу типу "доза-ефект" або "час-ефект".

Для інтегральних оцінок першого типу запропоновано два способи їх формування: шляхом узагальнення (усереднення) безрозмірних (нормованих) еквівалентів або шляхом розрахунку функціоналів (відстаней між багатомірними об'єктами - "дослідним" і "еталонним"). Запропоновано спосіб формування узагальнених "еколого-популяційних" характеристик з використанням виробничих функцій. Розроблено та викладено метод оцінки якості об'єкту способом "двох сум", що дозволяє легко класифікувати одержані інтегральні оцінки і співставити їх з

регламентами якості, відомими для складових ознак.

Інтегральні оцінки другого роду формуються за характерними точками динаміки біопроцесу, для їх розрахунку можливо використовувати параметри математичних моделей. Як базові характеристики використовуються площі під динамічними кривими у заданому інтервалі, точки екстремумів та їх відносин, співвідношення з функціями "базових" кривих, їх "активність" та (або) потужність. Використання таких інтегральних оцінок дозволяє співвіднести між собою різноманітні біопроееси, розрахувати відносну міру "шкоди" факторів (їх "біологічні еквіваленти"), порівнювати між собою відповіді різних біосистем на одну і ту саму дію (визначити їх чутливість), співвіднести їх ієрархічність, порівнювати різні шляхи надходження речовин (факторів) при сумісній (комплексній) дії факторів. Приведено розрахунок біологічних еквівалентів деяких хімічних речовин і фактрів різної природи (хімічної і фізичної) для імунної системи.

В останньому підрозділі представлено методи математичного аналізу, які використовуються у поданому дослідженні. Розглянуто детерміновані алгебраїчні моделі і способи ідентифікації їх параметрів і розрахунку за ними прогнозу. Хоча алгебраїчні моделі не являються "біологічно-адекватними", їх використання часто може бути корисним для допоміжних функцій опису біопроеесів у заданому інтегралі зміни змінних або при деяких інших обмеженнях.

Для ура хвання стохастичності, що є у любому біопроеесу, пропонується використовувати імовірнісні моделі, основані на функціях розповсюдження або функціях щільності розповсюдженнь. Як найбільш адекватну імовірносну модель пропонується використовувати розподілення Вейбула. Із теоретичних системних припущень з використанням усього розподілу одержано універсальний математичний вираз для опису процесу "дія-ефект" (імовірність ефекту), з якого при деяких перетвореннях випливає ряд законів, що використовуються у фізіології, токсикології, біології: Вебера-Фехнера, Стівенса, Габера-Лазарева та ін.:

$$y(x, t) = A \cdot [1 - \exp(-k(x - x_0)^n)] \cdot [1 - \exp(-q(t - t_0)^m)] ,$$

де y - вихідна функція біопроцесу,

x - рівень зовнішньої дії,

t - час дії,

λ, k, n, q, m - параметри моделі,

x_0, t_0 - порогові значення рівня і часу дії.

Для опису динамічних процесів найбільш адекватним вважається апарат теорії диференціальних рівнянь. Для запропонованої трьохблочної моделі пристосувального процесу дано зведення рішень (функцій) при тих чи інших обмеженнях на параметри цієї моделі.

У заключенні розділу представлені основні принципи ідентифікації нелінійних "біологічних" функцій, які використовуються у подальшій обробці.

Розділ 4 "Дослідження ізольованої дії факторів середовища" починається частина роботи, у якій представлено результати гігієнічних досліджень та їх математичний аналіз, і виконано пошук загальних закономірностей у реагуванні різних біосистем.

Починається розділ викладенням загальних підходів при математичному аналізі ізольованої дії факторів та алгоритмів обробки інформації. Розглядаються варіанти перетворення початкових даних з метою лінеаризації залежностей, методи розрахунку параметрів цих лінійних моделей і зворотнього переходу до параметрів початкових залежностей, різноманітні варіанти побудовання моделей типу "доза-час-ефект" і розрахунку критичних значень часу або рівней діяння факторів за імовірно-функціональними моделями.

Приведено результати дослідження і моделювання дії шуму різної інтенсивності на організм за показниками серцево-судинної системи у короткостроковому фізіолого-гігієнічному дослідженні. Побудована структурно-функціональна модель реакції серцево-судинної системи на дію шуму, відповідно мал. 1, дано тлумачення усім блокам і параметрам моделі. Значення коефіцієнту сприйняття першого блоку ($k_1 \ll 1$) свідчить про значне ослаблення рівня шуму при первинній його рецепції, співвідношення постійних часу $T_1:T_2 \approx 1:25$ дає кількісний вираз інертності вмикання регуляторних механізмів.

Представлено результати дослідження і моделювання реакцій

системи дихання на дію малоінтенсивного ПВЧ-поля у експерименті на лабораторних тваринах. Математичне осмислення реакцій системи дихання дозволило співставити чутливості різних показників її стану при дії ПВЧ-поля. А саме, найбільш оперативно і інтенсивно реагують частота дихання та показник окислювального фосфування мітохондрій, тоді змінюються хвилинний об'єм дихання і напруження кисню у м'язевій тканині.

Достатньо складне дослідження і повний його математичний опис у вигляді моделі типу "доза-час-ефект" приведено при дії ПВЧ-поля різної інтенсивності (1,5,10 і 50 мкВт/см²) на стан ЦНС. Доказано припущення про наявність декількох систем регуляції стану ЦНС у цих умовах, моделі динаміки зміни цих систем можуть бути подані у вигляді систем диференціальних рівнянь другого порядку. За експериментальними даними визначено параметри цих нелінійних моделей, показано взаємозв'язок роботи двох систем регуляції (збудження і превентивного гальмування), розраховані параметри взаємозв'язку, що у цілому сприяло з'ясуванню механізмів дії ПВЧ-поля на стан ЦНС. Зокрема показано, що у відсутність поля обидві системи взаємно нейтралізують свою діяльність здійснюючи фоніві коливання з однаковими коефіцієнтами затухання і однаковими, але протилежними за знаком амплітудами; при дії поля система превентивного гальмування змінюється пропорційно жорсткості зміни системи збудження.

Відповідно до запропонованої в третьому розділі схеми було проведено дослідження адаптаційних процесів у системі периферичної крові при дії ПВЧ-поля. Були побудовані моделі первинних ефектів і динамічних відстрочених змін, відокремлена пристосувальна складова у загальній реакції системи периферичної крові і побудована її математична модель. Результати дослідження дозволили зробити висновок про те, що процес адаптації розвивається протягом перших 2-3-х днів дії і стабілізується у подальшому, при тому вміст глікогену у клітинах крові нормалізується більш активно (майже в 2 рази), ніж вміст основної фосфатази.

За допомогою імовірних функцій одержана повна модель типу "доза-час-ефект" розвитку туговухості у працюючих в умовах дії

шуму великої інтенсивності. Одержанно порогові значення шуму (≈ 80 дБа) та "безпечного" стажу (≈ 3 роки). Модель має достатню точність і може використовуватися для прогнозування явища професійної туговухості у широкому діапазоні рівнів шуму (від 80 до 100 дБа) і стажу роботи (до 25 років).

У розділі приведені результати дослідження впливу диметилтерефталату (ДМТ) на імуну систему, у ході яких за математичною моделлю типу "доза-ефект" був розрахований поріг дії (ДМТ) (0.24 мг/кг), проведено експериментальну перевірку його значення.

Відповідно до запропонованої схеми дослідження пристосувальних процесів було експериментально вивчено дія ДМТ на імуну систему у динаміці в період дії і у відновлювальний період після поодинокі дії, побудовані моделі цих процесів, відокремлено пристосувальна складова з загальної реакції імуні системи, виявлено загальні закономірності її функціонування і одержанно кількісні характеристики її вкладу (не більш 50%) у загальну реакцію.

В гострому експерименті за показниками системи крові і нервової системи була досліджена дія двох продуктів, що використовуються для дорожнього будівництва: смоли СТУ-3 і дьогтю Д-4, побудовано моделі типу "доза-ефект", розраховані порогові і підпорогові рівні їх дії. Для СТУ-3 дози були рівні за показником СПП - 110.3 і 34.4, працездатності - 218 і 98.4 мг/кг відповідно; для Д-4 - за лімітуючим показником (число зруйнованих клітин) концентрації дорівнювало 52.7 і 0.2 мг/м³.

За допомогою експоненціальних функцій побудовано повну модель типу "доза-час-ефект" зміни карбоксигемоглобіну при дії оксиду вуглецю і показана її більша адекватність порівнюючи з класичною моделлю Peterson і Stewart.

Для дії срібла на патогенні ешеріхії також була побудована повна модель типу "доза-час-ефект", яка дозволяє встановити взаємозв'язок поміж дозою срібла і часом його дії для одержання вірогідних ефектів загибелі ешеріхії в широкому діапазоні доз та часу.

В цьому ж розділі приводяться результати формування і використання інтегральних оцінок для опису і аналізу реакції біосистем на зовнішню дію.

Для регулятора росту фумару шляхом розрахунку інтегральних характеристик за сформульованою повною моделлю типу "доза-час-ефект" було проведено співставлення чутливості до нього різних видів лабораторних тварин і одержано кількісні оцінки цієї видової чутливості (чутливість мишей на порядок більше чутливості пацюків).

Інтегральні оцінки дії гербициду торнадо були одержані для різних видів показників нервової системи, активності ферментів печінки, у сироватці крові та інших біохімічних показників. Розрахунок різних інтегральних оцінок виконувався за повними математичними моделями типу "доза-час-ефект", побудованими для усіх показників. Розрахована порівняльна чутливість цих показників до дії гербициду торнадо, виявлена різна інформативність різних інтегральних оцінок. За допомогою інтегральних оцінок визначено поріг дії гербициду, який дорівнює 23 мг/кг. Експериментальна перевірка показала достатню надійність розрахованого значення порогу.

Аналіз з використанням інтегральних оцінок смертності від надходження канцерогену нітроздиметиламіну (НДМА) з іжею дозволив розрахувати пороги та підпороги (0.04 мг/кг) його дії.

При дослідженні пристосувальних процесів у системі генетичної регуляції на дію ПВЧ-поля були: побудовані математичні моделі типу "час-ефект" для різних рівнів дії; встановлено якісна відміна реакцій на різні інтенсивності поля; розраховані інтегральні характеристики функцій динаміки показників, що досліджуються; запропонована функція залежності типу "доза-ефект" зміни цих інтегральних характеристик; пропонується класифікація різних пристосувальних процесів, які можливі у системі генетичної (енергетичної) регуляції при дії ПВЧ-поля, і визначено критерії відмін цих процесів, які використовують інтегральні оцінки; запропоновано імовірнісні функції зміни зустрічі пристосувальних процесів, що вивчаються, при зміні інтенсивності поля і розраховано імовірнісні діапазони їх виявлення. Показано, що у діапазоні до 20 мкВт/см² найбільш імовірно відсутність вірогідно вираженої реакції; між 20 і 50 мкВт/см² треба чекати стимулюючу реакцію адаптації; при рівнях більших 70 мкВт/см² настає декомпенсація пристосувального

процесу; при досягненні рівнів у діапазоні 1.5-2.5 мкВт/см² можливо виникнення патологічних порушень.

У розділі 5 "Дослідження реакцій біосистем при сумісній дії факторів середовища" представлені результати дослідження комбінованої комплексної і сполученої дії факторів на різні біосистеми.

На початку розділу викладено загальні принципи опису і нормування факторів при їх сполученій дії. Представлена схема формування зв'язків у системі "середовище-біооб'єкт" при різних видах дії, викладені відміни у підходах до математичного опису, представлена власне тлумачення понять "реальне" та "максимально допустиме навантаження", приведено алгоритм розрахунку множини дискретних значень факторів, який вкладається у концепцію функціонального використання максимально допустимого навантаження.

Методика обробки даних при комбінованій дії розглянута на прикладі двох натурних досліджень залежності виникнення раку легенів у населення від дії канцерогенних речовин, які містяться у атмосферному повітрі.

У першому дослідженні вивчалась роль восьми канцерогенних речовин з натурних даних, зібраних у декількох містах та областях сільської місцевості України. Запропонована і реалізована методика обробки та аналізу таких даних, які дозволяють виконати "розподіл" загального ефекту канцерогенезу на складові, обумовлені дією кожного з восьми канцерогенів, побудувати часткові моделі "концентрація-ефект", сдержати "фонові" значення захворювання раком легенів для чоловіків, для жінок і для обох статей разом, розрахувати порогові і підпорогові значення дії канцерогенів.

У другому дослідженні вивчалась дія п'яти канцерогенів на захворюваність раком легенів у декільких містах і районах сільської місцевості України. Обробка проводилася відповідно з методикою, викладеною у цьому розділі. У результаті аналізу встановлена вірогідна залежність захворювання раком легенів від концентрацій цих канцерогенів, побудовані часткові математичні моделі "концентрація канцерогену - захворюваність раком легенів"; за моделями розраховано відносні активності (шкоди

дій) канцерогенів; установлена значно більша шкода від канцерогенів у атмосферному повітрі для жінок, ніж для чоловіків (у середньому в 6.5 разів); проведено порівняльне співставлення об'єктів дослідження між собою по приросту захворюваності за рахунок повітряних канцерогенів (найпоганіша ситуація - для Дніпродзержинська); розраховані внески у захворюваність раком легенів кожного з вивчених канцерогенів (найбільший внесок бенз(а)пірена - до 80%); визначені їх порогові значення (найменший середній поріг - у бенз(а)пірена - 2.5 ГДК, найбільший - у дибензантрацену - 394 ГДК).

Для комплексної і сполученої дії запропоновано декілька варіантів обробки даних і підрахунку коефіцієнтів виразності напрувленості сполученої дії.

Для двох поверхньо-активних речовин - сульфанола хлорного і сінтаміду-5 проведено дослідження перкутанної і інгаляційної, а також перкутанної і пероральної дії у гострому експерименті на лабораторних тваринах. Побудовані моделі ізольованої і комплексної дії, за декількома варіантами розраховані коефіцієнти комплексної дії, визначені біологічні еквівалентні рівні для шляхів дії, що досліджуються.

Наприклад, для сульфанола одержані такі взємозв'язки біологічних еквівалентів:

$$x_{\text{перкут.}} = 7.39 + 0.02x_{\text{інг.}}$$

для сінтаміда:

$$x_{\text{перор.}} = 8.08 - 0.20x_{\text{перкут.}}$$

Розраховано порogi дії цих речовин (сульфанол перкут. - 14.5 г/кг, сульфанола інгаляц. - 870.6 г/м³; сінтамід перкут. - 40.8 г/кг, сінтамід перор. - 16.4 г/кг).

Дослідження комплексної (перорально-інтратрахеальної) дії одного з найбільш небезпечних канцерогенів - бенз(а)пірена проводилося у хронічному експерименті на лабораторних тваринах (пацках та мишах) протягом усього строку їх життя. За експериментальними даними були побудовані математичні моделі типу "час-ефект", визначені їх параметри, дослідження їх залежність від дози канцерогену і, в результаті, одержана

узагальнена модель типу "доза-час-ефект":

$$V_{\text{КОМПЛ.}} = 1 - \exp(-0.01x_{\text{пл}}^{0.27} t^{2.06}) = \exp(-0.01x_{\text{пер}}^{0.27} t^{2.07}).$$

Алгоритм обробки і аналізу даних при сумісній дії фізичних (ПВЧ-поля), і хімічних (оксиду вуглецю і формальдегіду) факторів на імуну систему, стан якої описувався декількома показниками. Для цих даних були розраховані коефіцієнти сумісної дії і проведено співставлення відносно шкідливості "додаткової" дії кожного із факторів.

Виявлено, що дія оксиду вуглецю в додаток до ПВЧ-фактору менш суттєвий, ніж дія формальдегіду; встановлена більша роль хімічних факторів, ніж фізичного (ПВЧ); незалежно від послідовності дії ефекти були практично однаковими.

На основі одержаних моделей сумісної дії, певних системних припущень про механізм організації відповідних реакцій біосистем, при використанні методів теорії надійності запропоновано узагальнений імовірносно-функціональний опис біопроцесів при сумісній дії факторів.

В розділі 6 "Дослідження багатофакторної дії середовища на здоров'я за допомогою програмних засобів" викладені підходи до опису і аналізу системи "середовище-здоров'я населення" за допомогою програмно-алгоритмічного комплексу і подані приклади такої обробки для двох міст - Києва і Краматорська.

У розділі приведено опис комплексу програм, розробленого для аналізу еколого-гігієнічної ситуації, розглянуті його можливості і структура, і дано короткий опис дії оператора при роботі з пакетом.

Комплекс дозволяє в автоматизованому режимі встановлювати взаємозв'язки між показниками середовища і здоров'я, розраховувати внесок кожного з факторів і усією їх сукупністю в зміну показників здоров'я, розраховувати регіональну "норму" для усіх показників, формувати інтегральні характеристики якості навколишнього середовища і стану здоров'я, будувати математичні моделі "середовище-здоров'я" різного виду і рівня складності і досліджувати їх зміну залежно від часу у припущенні роздільної (незалежної) і сумісної дії факторів, розраховувати прогноз зміни величин або часу дії факторів навколишнього середовища,

визначати межу зміни факторів, що впливають, при яких трапляється вірогідна зміна здоров'я (пороги дії), або така зміна вірогідно не трапляється (підпороги дії).

Комплекс забезпечений базою даних, довідником найменувань і нормативів факторів повітряного та водного середовища, реєстрованих структурами Гідрометеослужби і у СЕС, а також окремою програмою вводу і первинної обробки даних.

У пакеті реалізовані можливості графічного, статистичного, кореляційного, дисперсійного, регресійного, факторного аналізу.

За допомогою пакету була оброблена еколого-гігієнічна інформація по ряду міст України. У розділі представлені результати обробки по м.м. Києву і Краматорську.

Первинні дані по м. Києву являли собою цифрові масиви про навколишнє середовище по 12 інгредієнтам у повітрі і 33 нозологічним формам, передбаченим у звітах по АДІС "здоров'я", для чотирьох зон міста за 1990 р. з розбивкою по кварталам. Для цих даних побудовані моделі зміни стану повітря і здоров'я з часом, сформульовані інтегральні оцінки середовища і здоров'я, виявлені тенденції до погіршення або поліпшення показників або факторів у різних зонах, і проведено їх ранжування по якості середовища і здоров'я. Виявлений взаємозв'язок між рядом факторів середовища, що дозволив сгрупувати їх у стійкі кластери і тим самим сприяв ідентифікації джерела забруднення.

Для показників стану здоров'я була розрахована умовна "норма" рівня захворювань, проведено ранжування зон міст по величині цієї "норми". Встановлено взаємозв'язок поміж рядом нозологічних форм, що дозволило припустити їх єдину етіологію, можливо, пов'язану з якістю навколишнього середовища.

Для усіх пар "фактор середовища - показник здоров'я" побудовані математичні моделі, що дозволяють розраховувати прогностичні значення і їх довірчі межі. Одержані порогові рівні факторів, при яких очікується вірогідні погіршення здоров'я порівнюючи з розрахованою "нормою" (у середньому рівні 13.0 ГГ%), і підпорогові рівні, які гарантують непогіршення здоров'я (у середньому рівні 2.6 ГДК). Проведено ранжування факторів за їх відносною шкодою для нозологій, що розглядались, і показників здоров'я за їх чутливістю до стану середовища.

Побудовано моделі багатофакторної дії середовища на здоров'я і одержано функції максимально допустимого навантаження. Показано, що при збільшенні числа діючих факторів навіть при їх відносно невеликій виразності (на рівні ГДК) пороги дії суттєво зменшуються (до 50% при дії навіть 2-3-х факторів).

Первинні дані по м.Краматорську являли собою таблиці значень виразності факторів повітря (9 інгредієнтів) і водного середовища (25 інгредієнтів) по окремим підприємствам міста, а також захворюваність (за 13 показниками) на цих об'єктах за період з 1987 по 1990 гг.

По цим даним було проведено ранжування виразності факторів середовища і показників стану здоров'я, встановлені найменш і найбільш значемі зміни.

Для показників якості води і повітря були побудовані моделі зміни протягом часу і сформована інтегральна характеристика, що об'єднує тенденцію до погіршення і поточний його стан. Сформовано загальне заключення про якість води і повітря в місті і на промислових підприємствах. Встановлена взаємодія між деякими факторами середовища, що утворюють стійкі кластери. Побудовані математичні моделі зміни показників стану здоров'я протягом часу і залежно від виразності факторів середовища, виконано розрахунок порогових значень і прогнозу зміни здоров'я.

В заключенні розділу поданий аналіз загальних закономірностей в системі "середовище-здоров'я" за результатами власних досліджень. Відзначається, що ранжований ряд шкідливості факторів середовища і тенденції до зміни показників стану здоров'я глибоко специфічні для кожного об'єкта дослідження. Однак з абсолютною точністю спостерігається тенденція погіршення стану здоров'я при погіршенні якості навколишнього середовища. Встановлена дискретна шкала можливих змін в стані здоров'я при поступовому збільшенні вираженості факторів на 2-3 ГДК (ГДУ). Показана більша відносна шкідливість факторів середовища для дитячого населення на (2-3 ПДК) порівняно з дією на доросле населення.

ВИСНОВКИ

1. Використання методів структурно-функціонального моделювання біопроектів, які полягають в побудові математичної моделі динаміки відповідної реакції біосистем і в конструюванні блок-схеми, що їй відповідає, дозволяє виявляти механізм реагування на дію зовнішніх факторів, установлювати кількісне і якісне співвідношення характеристик, які приймають участь у реакції підсистем.

2. Пристосувальний процес, що відбувається при дії на біосистему шкідливих факторів оточуючого середовища, може бути поданий як трьохблочна структурно-функціональна модель, в якій перший блок виконує функції інерційної біотрансформації зовнішнього фактора, другий є власно пристосувальною ланкою, а на третім відбувається взаємодія первинних та вторинних ефектів та формується вихідна функція біосистеми.

3. Розроблені математичні критерії, основані на формалізації опису основних пристосувальних процесів і розрахунку характерних параметрів вихідної функції біопроектів: площин, часу входу і виходу реакції з "коридору норми" і самих значень функції у період дії фактору, післядії і при навантаженні, дозволяють розмежити основні пристосувальні процеси реакцію "норми", адаптацію, компенсацію, репарацію, незворотні патологічні зміни.

4. Імовірно-функціональне подання залежності "доза (рівень фактору) - час (імовірність ефекту)" дозволяє ввести систему диференціальних гігієнічних нормативів і розрахувати їх орієнтовну експрес-оцінку у короткостроковому експерименті.

5. Використання "статичних" інтегральних оцінок, алгоритм побудови яких складається з трьох етапів: приведення початкових даних до безрозмірного виду, нормування і власно побудови інтегральних оцінок, дає можливість в складеному вигляді представляти інформацію про середовище і стан біосистем, а також формувати узагальнені еколого-популяційні характеристики стану території.

6. Використання "динамічних" інтегральних оцінок, основаних на розрахунку характерних параметрів біопроектів: площ функцій, точок екстремумів, значення функцій та їх співвідношення, дає

можливість проведення співставлення між собою шляхів надходження факторів в біосистему і самих факторів середовища по їх відносній шкідливості (розраховувати біологічні еквіваленти).

7. При використанні системно-імовірносних уявлень про механізм формування реакцій біосистем на зовнішній вплив можливе одержання універсального математичного виразу, із якого після відповідних перетворень випливають деякі біологічні закони. Об'єднання методів структурно-функціонального моделювання і імовірносне подання роботи ланок блок-схеми дає можливість отримати і описати основні закономірності залежності типу "доза-час-ефект".

8. Розроблена технологія аналізу біопроецесу при сумісній (комплексній, комбінованій, сполученій) дії факторів навколишнього середовища, що полягає у комплексній математичній обробці, використанні інтегральних оцінок, "розщеплення" біоефектів та інших прийомів, дозволяє оцінювати вклад факторів у зміну стану здоров'я, розраховувати критичні (порогові і підпорогові) рівні дії факторів.

9. Розроблений програмно-алгоритмічний комплекс, який використовує стандартні та оригінальні методи статистичної і математичної обробки, дозволяє в автоматизованому режимі виконувати аналіз даних про систему "середовище-здоров'я", виявляти і ранжувати шкідливо діючі фактори, оцінювати інформативність показників стану здоров'я, будувати математичні моделі в припущенні окремої і сумісної дії факторів, розраховувати прогноз, порогові і підпорогові рівні дії і формувати максимально допустиме навантаження.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ПО ТЕМІ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. *Biologic significance of behavioral effects caused by electromagnetic waves of SHF-range // Abstracts of scientific papers: Open symposium of the Biological effects of electromagnetic waves, Finland. - 1978. - P. 82 (в соавторстве).*

2. *Подходы к определению с позиций биологической кибернетики допустимых уровней воздействия электромагнитных полей // Проблемы пороговости в токсикологии: Сб. науч. трудов. - М.,*

1979. - С. 65-73 (в соавторстве).

3. Возможности использования математических методов в исследованиях по гигиене окружающей среды // A magyar higienikusok tarsasaga: III Nemzeti kongresszusa. - Печ., 1980. - Р. 222.

4. Исследование адаптационных процессов в периферической крови с использованием методов математического моделирования // Радиобиология. - 1982. - Т. XXII. - Вып. 6. - С. 805-810 (в соавторстве).

5. Статистическая обработка результатов биолого-гигиенического эксперимента с помощью ЭЦМ типа ЕС // Гигиена населенных мест. - Киев: Здоров'я, 1982. - Вып. 21. - С. 110-116 (в соавторстве).

6. Моделирование изменений температуры у крыс при воздействии электромагнитного поля // Гигиена населенных мест. - Киев: Здоров'я, 1983. - Вып. 22. - С. 33-37 (в соавторстве).

7. Методы математической биологии. Т.7. Методы анализа и синтеза биологических систем управления. - К.: Вища школа, 1983. - 273 с. (в соавторстве).

8. Изучение санитарно-микробиологических процессов самоочищения зон рекреации морей с использованием математического моделирования // Гиг. и сан. - 1983. - №12. - С. 18-21 (в соавторстве).

9. Методы математической биологии. Т.8. Методы решения задач биологии и медицины на ЭВМ. - К.: Вища школа, 1984. - 344 с. (в соавторстве).

10. Методические подходы к эпидемиологическим исследованиям при гигиеническом регламентировании химических канцерогенов // Гигиенические проблемы канцерогенного и мутагенного действия факторов окружающей среды. - М.: Изд-во МЗ СССР, 1985. - С. 3-12 (в соавторстве).

11. Особенности эпидемиологических исследований при гигиеническом регламентировании химических канцерогенов // Гиг. и сан. - 1986. - №4. - С. 4-8 (в соавторстве).

12. Гигиеническая оценка аллергической активности диметилтерефталата при ингаляционном и пероральном поступлении в организм // Гиг. и сан. - 1986. - №6. - С. 7-10 (в соавторстве).

13. Изучение и математическое моделирование реакции сердечно-сосудистой системы на воздействие шума // Гиг. и сан. - 1986. - №6. - С. 26-29 (в соавторстве).

14. Использование статистических оценок при построении дозоеффективных зависимостей и определении порогов действия факторов // Гиг. и сан. - 1986. - №7. - С. 26-28 (в соавторстве).

15. Структурно-функциональное моделирование приспособительных процессов в биосистеме // Биологическая кибернетика. Кибернетика спорта, труда и отдыха: Мат. Всес. конф. "Бионика и биомедкибернетика-85". - Л., 1986. - С. 5-7.

16. Санитарно-микробиологическое обоснование рекреационных нагрузок на акваторию морских пляжей // Гиг. и сан. - №12. - С. 22-24 (в соавторстве).

17. Нормирование факторов окружающей среды путем оценки преобладающего типа приспособительной реакции // Методологические аспекты гигиенических исследований сочетанного и комбинированного воздействий: Мат: отр. совещ. 1985, Львов. - М., 1986. - С. 36-40 (в соавторстве).

18. Дія срібла на патогенні кишкові палички, виділені із оточуючого середовища // Доп. АН УССР, сер. В. - 1987. - С. 71-73 (в соавторстве).

19. Гигиеническая оценка влияния моющих средств на иммунную систему организма // Гиг. и сан. - 1987. - №5. - С. 37-40 (в соавторстве).

20. Методы формирования выходной функции биосистем в биолого-гигиенических исследованиях // Гигиена населенных мест. - 1987. - Вып. 26. - С. 42-47 (в соавторстве).

21. Построение зависимостей доза (уровень фактора) - время - эффект с использованием экспоненциальных функций // Гиг. и сан. - 1988. - №6. - С. 42-44 (в соавторстве).

22. Формализованная оценка типов биопроцессов при действии факторов окружающей среды // Гиг. и сан. - 1988. - №12. - С. 10-13 (в соавторстве).

23. Методика расчета изменения состояния здоровья населения при воздействии неблагоприятных факторов окружающей среды // Региональные особенности здоровья населения УССР и опыт

реализации комплексных программ "Здоровье" в условиях ускорения научно-технического прогресса: Мат. Респ. конф., Тернополь. - Киев: МЗ УССР, 1988. - С. 48-52 (в соавторстве).

24. Математический анализ данных о влиянии факторов окружающей среды на здоровье населения // Гигиена окружающей среды: Тез. докл. Респ. науч. конф. - Киев: МЗ УССР, 1989. - С. 146-147 (в соавторстве).

25. Алгоритм обработки натуральных данных сочетанного действия факторов окружающей среды на здоровье населения // Гигиена населенных мест. - Киев: Здоров'я, 1989. - №28. - С. 32-34 (в соавторстве).

26. Математическое моделирование изменений функционального состояния ЦНС при внешнем воздействии // Дискови запаметавачи устройства (ДЗУ-89): Тез. докл. III научно-технич. конф., Варна, Болгария, 1989. - С. 27-27.

27. Организация интегральных оценок состояния окружающей среды и здоровья населения // Город, среда, человек: Тез. научн.-практ. конф., Уфа. - Уфа: Изд-во МЗ БАССР, 1989. - С. 92-94.

28. Формализация оценки и математическое моделирование адаптационных процессов: Респ. конф., Кременчуг. - Киев: Изд-во АН УССР, 1989. - С. 5-5.

29. Интегральные оценки качества окружающей среды и здоровья населения // Актуальные проблемы гигиенического регламентирования химических факторов в объектах окружающей среды: Тез. докл. Всес. конф., Пермь. - Пермь: Изд-во МЗ СССР, 1989. - С. 16-17.

30. Исследование системы дыхания при воздействии малоинтенсивного СВЧ-поля с помощью математического моделирования // Радиобиология. - Т.30. - Вып.2. - С. 256-260 (в соавторстве).

31. Экспериментальное обоснование ПДК дибенз(а,н)антрацена в атмосферном воздухе // Гиг. и сан. - 1990. - №6. - С. 12-15.

32. Организация интегральных оценок состояния здоровья населения и окружающей среды // Охрана окружающей среды и здоровье населения: Мат. конф. Тарту: Изд-во Тартуского университета МЗ Эст. респ, 1990. - С. 11-12.

33. Методика прогнозирования изменения состояния здоровья

населения при воздействии неблагоприятных факторов окружающей среды // Экология химических производств: Тез Всес. научн.-техн. конф., Северодонецк. - Северодонецк: Изд-во Гос. Ассоциации "Агрохим" ГосНИИметанолпроект, 1990. - С. 17-19 (в соавторстве).

34. Интегральные эколого-популяционные оценки вредности химических производств // Там же. - С. 36-38.

35. Использование вероятностных математических моделей "фактор - время - достоверность эффекта" для гигиенического нормирования // Медико-биологические и социально-экономические аспекты охраны окружающей среды в индустриально развитых регионах: Тез. конф., Пермь. - Пермь: Изд-во Комитета по проблемам охраны окружающей среды Пермской обл., 1990. - С. 3-4.

36. Количественная оценка эколого-популяционного состояния региона // Экологическое состояние рекреационной зоны юга Европейской части СССР: Тез. докл. Всес. конф., Кабулети. - Тбилиси: Изд-во Научного совета АН СССР по проблемам биосферы, 1990. - С. 35-36.

37. Применение углубленного математического анализа для расчета пороговых уровней воздействия химических веществ по модели "доза-время-эффект" // Гиг. и сан. - 1990. - №10. - С. 81-84 (в соавторстве).

38. Интегральная оценка качества воды // Гигиена населенных мест. - Киев: Здоров'я, 1990. - №29. - С. 73-77 (в соавторстве).

39. Экспериментально-гигиенические основы установления предельно-допустимой концентрации бенз(а)пирена в атмосферном воздухе // Эпидемиология рака легкого. - СЭВ. Ростов-на-Дону: Изд-во РГУ, 1990. - С. 198-208 (в соавторстве).

40. Аппроксимация распределения Стьюдента // Гиг. и сан. - 1990. - №11. - С. 88-89.

41. Определение безопасных уровней факторов окружающей среды по динамике ответных реакций биосистемы // Гиг. и сан. - 1991. - №2. - С. 90-93 (в соавторстве).

42. Методика расчета пороговых и подпороговых уровней по экспоненциальным моделям "доза (уровень фактора) - эффект" // Гиг. и сан. - 1991. - №3. - С. 89-90 (в соавторстве).

43. Расчет оптимальной экологической нагрузки на здоровье населения // Проблемы экологии и ресурсосбережения

"Экоресурс-1": Тез, научн.-техн. конф. - Черновцы: Изд-во МВССО УССР, 1990. - С. 8-10 (в соавторстве).

44. Вероятностный подход к описанию зависимостей "доза (уровень фактора) - время - эффект" // Гиг. и сан. - 1991. - №3. - С. 76-79.

45. Методические подходы к обработке данных в системе "среда-здоровье" // Современные проблемы гигиены, экологии и охраны здоровья: Тез. докл. XII съезда гигиенистов Украины, Одесса. - Киев: Изд-во МЗ Украины. - 1991. - С. 46-47.

46. Автоматизированная система расчета допустимой нагрузки комплекса воздействующих на организм факторов // Жизнь и компьютер: Тез. Всес. семинара, Харьков. - Харьков, 1991. - С. 220-224 (в соавторстве).

47. Методика обработки результатов натурных исследований с целью расчета пороговых и подпороговых уровней фактора окружающей среды // Гиг. и сан. - 1991. - №12. - С. 87-89 (в соавторстве).

48. Расчет среднеэффективной дозы и среднеэффективного времени по обобщенной модели, основанной на распределении Вейбулла // Гиг. и сан. - 1992. - №6. - С. 61-64 (в соавторстве).

49. Программно-алгоритмический комплекс для автоматизированной обработки информации о системе "среда-здоровье" // Там же. - С.81-81 (в соавторстве).

50. Универсальность вероятностного описания кривых выживания и эколого-гигиенических закономерностей // Проблемы геронтологии и гериатрии: Мат. I Кавказской конф. по пробл. геронтологии и гериатрии. - Тбилиси, 1992. - С. 173.

51. Математический анализ системы "среда-здоровье" // Здоровье в гармонии: Мат. симп. I Межд. фест. - Киев, 1993. - С. 2-3 (в соавторстве).

52. Организационно-методические вопросы создания мониторинга "окружающая среда-здоровье населения" // Применение математических методов и вычислительной техники в медико-гигиенических исследованиях: Тез. докл. научн.-практ. конф. "Метагигиена-93". - Киев, 1993. - С. 3-6 (в соавторстве).

53. Методика математической обработки эколого-гигиенических

данных // Там же. - С. 57-58 (в соавторстве).

54. Программно-алгоритмический комплекс МАГНУМ для математического анализа системы "среда - здоровье" // Там же. - С. 65-66 (в соавторстве).

55. Прогнозируемые показатели качества питьевой воды и заболеваемости населения // Гигиена окружающей среды. - Киев: Изд-во МЗ Украины, 1998. - С. 182-184 (в соавторстве).

56. Методика математической обработки гигиенических данных // Там же. - С. 115-117 (в соавторстве).

52. Организационно-методические вопросы создания мониторинга "окружающая среда-здоровье населения" // Применение математических методов и вычислительной техники в медико-гигиенических исследованиях: Тез. докл. науч.-практ. конф. "Метагигиена-98". - Киев, 1998. - С. 8-6 (в соавторстве).

53. Методика математической обработки эколого-гигиенических данных // Там же. - С. 57-58 (в соавторстве).

54. Программно-алгоритмический комплекс МАГNUM для математического анализа системы "среда - здоровье" // Там же. - С. 65-65 (в соавторстве).

55. Прогнозируемые показатели качества питьевой воды и заболеваемости населения // Гигиена окружающей среды. - Киев: Изд-во МЗ Украины, 1998. - С. 182-184 (в соавторстве).

56. Методика математической обработки гигиенических данных // Там же. - С. 115-117 (в соавторстве).

7812011

AB 28.797