

## СИСТЕМАТИЗАЦИЯ И ОЦЕНКА СТЕПЕНИ РИСКА СУПЕРЭКОТОКСИКАНТОВ

*Кунцевич А. Д.*

На заре своего появления, 30—40 тыс. лет назад, *Homo sapiens* как продукт общей эволюции геосфера был зависим от природы, но достаточно быстро (на общем фоне 4 млрд. лет существования планеты) нарушил необходимое с природой равновесие.

Научно-техническая революция XX века обусловила «взрывной характер» развития антропогенного энерго- и массообмена. В результате чрезвычайно быстрого функционирования этого процесса, по существу по «цепному механизму», в геосфере произошли такие качественные и количественные изменения, кумуляция которых обусловила превращение антропогенного фактора в значащий фактор не только регионального, но и глобального масштаба.

Длительное пренебрежение этим объективным обстоятельством, эйфория, связанная с овладением мощными видами энергии, синтезом и внедрением новых веществ и материалов, «победами» над природой, в общем внезапно, в обостренной форме поставили сегодня перед человечеством экологическую проблему как проблему его выживания.

Действительно, глобальный климат, озоновый слой, океаны, леса, биологические виды, природные ресурсы все чаще рассматриваются сквозь призму тревоги.

Достоверный ответ на вопрос, нарушено ли к настоящему времени равновесие геосферных взаимодействий, может быть дан на основе решения достаточно полной глобальной модели. Ее главными компонентами являются динамика процессов, установление допустимого предела структурных, фазовых и функциональных изменений, оценка соотношения факта и нормы. Разработка такой модели, по-видимому позволит найти удовлетворительное решение сохранения глобального равновесия. Но для этого потребуются интернациональные усилия ученых в течение длительного времени.

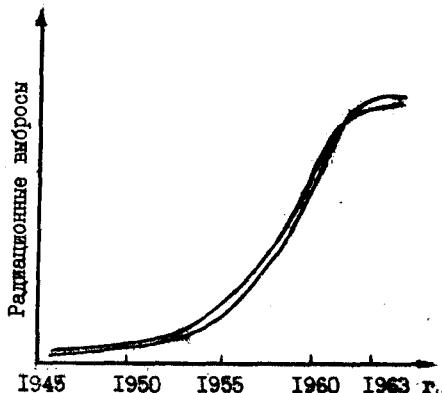
Вместе с тем наряду с разработкой глобальной модели, наряду с крупномасштабными исследованиями в рамках биосферных и биологических исследований на государственном и межнациональном уровнях в рамках ООН, ЮНЕСКО и других органов незамедлительно требуется выполнение экспресс-оценок по сигнальным системам в различных областях, которые могут выявить негативные тенденции, требующие немедленных действий общества. В качестве одного из важнейших объектов таких оценок должен быть сам человек (и по аналогии все компоненты флоры, фауны, среды в целом).

В итоге эволюции человека, на фоне проявления негативных факторов, можно отметить несомненные положительные аспекты: рост народонаселения, увеличение продолжительности жизни, акселерация и т. д. Однако за последние 30 лет повсеместно в различных странах мира отмечается значительный (в несколько раз) рост врожденных уродств, аллер-

Рис. 1. Ориентировочные масштабы загрязнений, формирующие «грязный» фон, обладающий полифункциональным биологическим действием.

Выпало  $\Sigma(^{90}\text{Sr} \text{ и } ^{137}\text{Cs}) \approx 10^{18}$  Бк, в стратосферном резервуаре (выпадение продолжается)  $\approx 10^{13}$  Бк.

Парник:  $\leftarrow \text{CO}_2 \rightarrow > 500$  млн. т (прирост 0,3–0,5% в год),  $\text{SO}_x \approx 200$  млн. т.,  $\text{NO}_x \approx 300$  млн. т; минеральные удобрения  $\approx 100$  млн. т, нефть и нефтепродукты  $\approx 70$  млн. т, пестициды  $\approx 2$  млн. т, ПАВ 10 млн. т, твердые отходы  $\approx 4$  млрд. т, ТБО (Москва — 2 млн. т)  $\approx 50$  млн. т, жидкие стоки животноводства ( $>100$  тыс. т/га)  $\approx 13$  млрд. м<sup>3</sup>



гий и других негативных явлений. Если эти цифры объективны, а им нет основания не доверять, то не являются ли они той сигнальной индикаторной системой, указывающей на исчерпание не только присущих человеку адаптационных возможностей к изменениям внешней среды, но и компенсаторных механизмов, заложенных в современной медицине с ее системой тотального обследования людей, диагнозов, выполнения профилактических и лечебных мероприятий.

Спокойно к этому обстоятельству относиться нельзя. Во-первых, необходимо срочно многократно оценить достоверность и величину нарастания количества людей с врожденными уродствами. Дело в том, что если в качестве фактора человеческого благополучия принимать только рост продолжительности его жизни и не анализировать изменений в генофонде, то объективно возникает проблема риска возникновения через короткое время новой «деструктивной» популяции людей, процесс развития которой, при определенной «критической массе» примет характер цепной реакции.

Совершенно ясно, что необходимо архисрочно принципиально изменить генеральную тенденцию увеличения врожденных уродств. Ведь если даже сегодня принять решительные меры, то для изменения генерального хода потребуется время, а значит и новые жертвы.

Решение требует выявления нового фактора или нескольких факторов, ответственных за этот скачок в индексе деградации человеческого генофонда. Наиболее правильно, конечно, вести исследования по многим направлениям: влияние внешнего фона ЭМИ, рост употребления (если объективно есть) алкоголя, наркотиков и других негативных факторов.

Сделана попытка сравнительного анализа радиационного и химического фактора. На рис. 1 показаны ориентировочные масштабы загрязнений, которые при их региональном и глобальном распространении формируют некоторый постоянный качественный и количественный «грязный» фон, который объективно обладает в силу своей природы полифункциональным биологическим действием. Отсюда возникают аномалии в болезнях отдельных регионов, а по мере нарастания общеглобального «грязного» фона его биологический отклик проявляется в планетарном масштабе.

Понимание этого подхода позволяет сформулировать сегодня принципиально новую задачу создания карт планеты, государства, региона, города, села по индексу биологической вредной активности пробы воздуха, почвы, воды, пищи по интегральному показателю действия загрязнителей на ничтожно малом, но хроническом фоне.

К сожалению, мировая практика в настоящее время ориентируется в основном, на изучение биологического действия отдельных конкретных



Рис. 2. Химические факторы, обусловившие увеличение числа людей с измененной наследственностью

веществ, с установлением для них предельно допустимых концентраций (ПДК). Нам представляется, что сегодня имеется достаточно данных для того, чтобы оценку биологической активности повседневных воздуха, воды и пищи перевести также на новый полифункциональный уровень.

Возвращаясь к проблеме установления факторов, обусловивших увеличение числа людей с измененной наследственностью, нельзя не обратить внимание на химический фактор. Среди широко распространенных «химических загрязнителей» следует отметить обладающие мутагенным эффектом полиарomaticкие углеводороды (ПАУ), полихлорфенолы (ПХФ), тяжелые металлы и другие соединения. Вещества, обладающие в малых дозах мощным действием, индуцирующим или ингибирующими ферменты, названы нами суперэкотоксикантами (СЭТ) (рис. 2).

Наряду с индуцирующим и ингибирующим действиями суперэкотоксикантов они могут вызывать у человека и животных резкое повышение чувствительности к оружающим ксенобиотикам и другим природным агентам. Необходимо отметить также их природную стойкость и отсутствие предела токсичности (сверхкумуляция). Практически для всех суперэкотоксикантов теряет смысл понятие ПДК. Суперэкотоксиканты циркулируют во всех средах и через компоненты среды проявляют свое действие. Человек подвергается их воздействию как аэробным путем, так и орально с продуктами питания растительного и животного происхождения, водой, в которых они аккумулируются из почвы и гидросферы. Таким образом, для суперэкотоксикантов характерно еще одно свойство — это высочайшая подвижность в экосфере. Этими свойствами и определяет-

ся комплексное токсичное действие различных СЭТ, которое может вызывать мутагенное, тератогенное, канцерогенное и порфириогенное действия, а также приводить к подавлению клеточного иммунитета, поражению внутренних органов и истощению организма.

Громадный предшествующий опыт токсикологических исследований позволил выявить логарифмически нормальный закон распределения живых организмов по чувствительности к воздействию вредных факторов, в том числе и токсичных веществ. В соответствии с этим законом зависимости «доза—эффект» в большинстве случаев аппроксимируются монотонно-возрастающими S-образными кривыми, превращающимися в логарифмической или логарифмически пробитной сетке в прямые.

Вместе с тем, в ряде случаев экспериментаторы сталкиваются с существенными отклонениями экспериментальных данных от аппроксимационных S-образных кривых.

Крайним случаем этих отклонений являются так называемые парадоксальные, бимодальные или двухфазные эффекты, когда в определенном интервале увеличение дозы приводит не к повышению, а к снижению эффекта. Парадоксальные дозовые зависимости в настоящее время выделены в отдельную группу, так как не могут быть аппроксимированы известными методами.

Это, по нашему мнению, свидетельствует о том, что принятая методология в полной мере учитывает все особенности реакции организма как сложной системы с многочисленными компенсаторными и адаптационными функциями.

Теоретическая проработка сущности ответной реакции живых организмов на воздействие вредных факторов позволяет предполагать, что токсичные вещества — суперэкотоксиканты действуют, одновременно или последовательно, в большей или меньшей степени практически на все биомицелии и системы организма, реализуя свое токсическое действие одновременно по различным механизмам. При этом суммарный эффект адекватен эффекту при комбинированном действии двух и более веществ, включающему суммирование (аддитивность), внутреннее потенцирование (синергизм) и даже аутоантагонизм.

Исходя из этих предпосылок, целенаправлено синтезирован и исследован ряд химических веществ, вызывающих такие двухфазные эффекты.

Анализ экспериментальных данных по дозовым зависимостям этих соединений и некоторых литературных данных позволил выявить закономерность формирования кривых «доза—эффект» и найти логическое выражение для их аппроксимации:

$$P = \frac{(D/X)^n \frac{1}{1 + (D/Z)^k} + (D/Y)^m}{1 + (D/X)^n \frac{1}{1 + (D/Z)^k} + (D/Y)^m},$$

где  $D$  — доза вещества;  $X, Y$  — среднесмертельные дозы в первой и второй фазах;  $Z$  — среднеэффективная аутоантагонистическая («антидотная») доза;  $n, m, k$  — соответствующие коэффициенты интенсивности прироста эффекта.

Установлено также, что  $Z$  является зависимой величиной и может быть выражена формулой

$$\lg Z = \lg X + \frac{3,1}{m/n + k} \lg (Y/X)$$

Форма типичной двухфазной зависимости приведена на рис. 3. Значения коэффициентов  $n, m, k, X$  и  $Y$ , а также среднеквадратичное отклонение определены методом множественной регрессии на ЭВМ.

Экспериментальное подтверждение установления зависимости<sup>\*</sup> приведено на рис. 4 применительно к диметилбензантрацену (ДМБА).

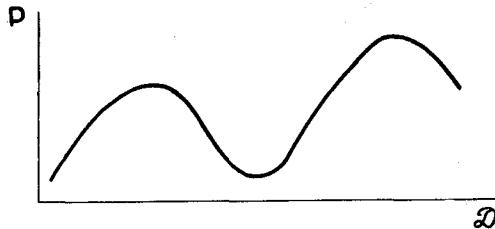
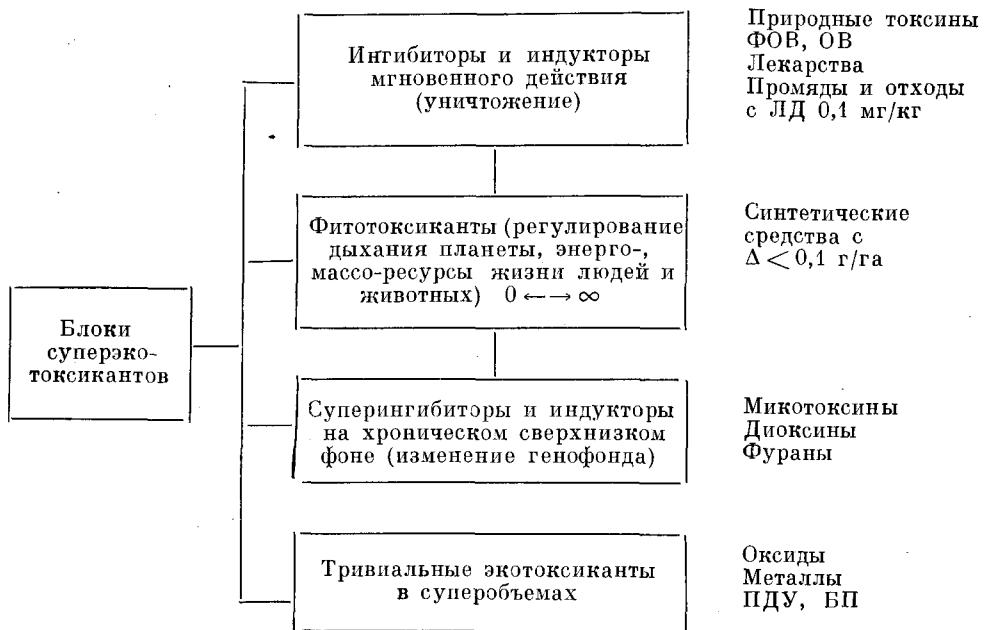


Рис. 3. Двухфазная дозовая зависимость

На основе выполненного анализа для практической реализации предлагаются ввести систематизацию суперэкотоксиантов на основе 4-х главных блоков (они могут быть расширены подструктурами).

#### СХЕМА



Характерно, что контроль по первому блоку предпринимается в ряде международных конвенций и соглашений, в регистрах лекарственных средств.

Контроль по второму блоку еще не организован, хотя не исключено его включение в Конвенцию по химическому оружию.

По третьему блоку методы регистрации, контроля субмикроколичеств, оценка биологической активности в эксперименте в комплексе с сопутствующими «загрязнителями» и «обычными» веществами требуют срочной проверки и разработки на национальном и международном уровнях.

Четвертый блок требует более четкого формирования и контроля. В целом на передний план выдвигаются следующие проблемы:

1. Выявление, скрининг, систематизация, регистрация, международный контроль (Союзная и международная системы).

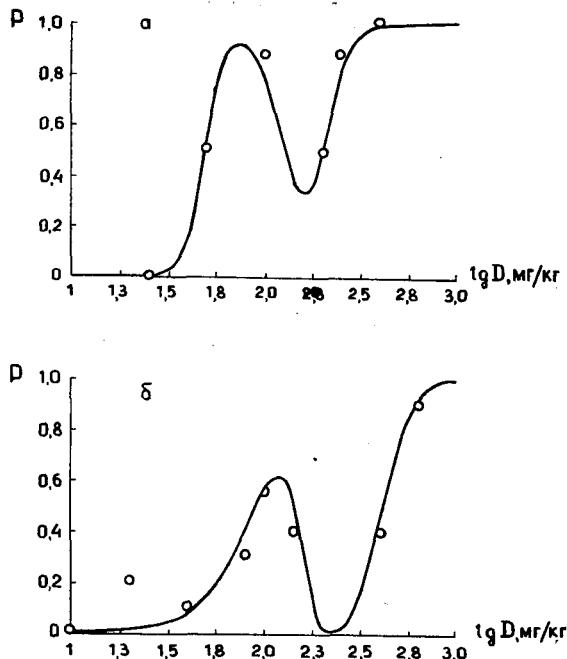


Рис. 4. Экспериментальные кривые двухфазной дозовой зависимости (композиция на основе ДМБА) на 45-е сут. для белых крыс (а) и для белых мышей (б)

2. Мониторинг, локальные и дистанционные методы химической и биоэкспрессной индикации с высокой чувствительностью. Картирование планеты, регионов, населенных пунктов. Динамика. Закономерности. Прогнозы. Решения. Практика.
3. Методы оценки интегрального «отклика» на многофакторные воздействия.
4. Выявление, локализация, изоляция, ликвидация источников загрязнения.
5. Разработка подконтрольных циклов. (безотходная технология, замкнутое производство, поглощение аггазов и сверхцикл).

Очень важно отметить, что в целом, в рамках ранней оценки степени риска химических факторов, систематизация и контроль суперэкотоксикантов, разработка методологии оценок должны носить универсальный международный характер, так как это даст возможность получить карты вероятных биологических эффектов различных сред (воздух, вода, почва, пища) для населенных пунктов, регионов и планеты в целом. Это и составит руководство к принятию решений.

Необходимо переходить к новой философии организации жизненного цикла любого изделия, любого материала и вещества. Этот цикл должен в единстве включать: добывчу сырья, транспортировку, превращение сырья в продукт, утилизацию отходов, экологически чистую эксплуатацию или использование продукции, методы полной утилизации после выполнения своих функций (предназначения). Это и есть замкнутый «сверхцикль».