

## Проблеми при определяне на риска от късни здравни ефекти при въздействие на някои ксенобиотици

Маргарита Филипова

*This implies* : Human genius has invented more than 100 000 new chemicals - substances that have never before been part of Earth's environment. Some of them, for example, the substances which contain heavy metals and "persistent organic pollutants" have long been classified in the group "dangerous." Others have only recently begun to cause concern. For most of these toxic chemicals it is neither known how they enter the environment, if they are accumulated, dispersed or converted, nor how they influence the living organisms in different concentrations

**Key words**: xenobiotics, health risk, late effects.

### ВЪВЕДЕНИЕ

Много химични съединения, замърсяващи околната среда, са способни да предизвикат в организмите специфични ефекти, които се проявяват не непосредствено, а след известен период от време в живота на индивидите. Възможно е това да се случи години и дори десетилетия след контакта с тях. Нарушаването на единството между организма и външната среда е свързано с неблагоприятни последици с различна степен на тежест. При грубо нарушаване на това равновесие се развиват заболявания с изразена химична етиология – хронични и остри отравяния. Още по-сериозно е действието на екотоксикантите върху бъдещите поколения. Понякога тези ефекти на въздействие са видими. Друг път те са генетичен товар, като изясняването на неговите причини е сложен, продължителен и многопланов проблем.

Късните (отдалечени) ефекти се характеризират с развитието на патологични процеси и състояния у индивидите, имащи контакт с химични вещества в определени етапи от живота си, а също така в продължение на няколко поколения. Към тази група се отнасят гонадотропни, ембриотоксични, мутагенни, канцерогенни, тератогенни действия върху организма, а също така дегенеративни процеси, водещи до атрофия на тъканите. Понякога този тип ефекти се наричат още „отложени“, т.е. проявяващи се определено време след прекратяване на химичното въздействие.

Химичните продукти, замърсяващи околната среда се класифицират по различни признаци: според източниците за постъпване, областите на употреба и характера на тяхното въздействие. Друга възможност е разделянето им на природни и несвойствени за околната среда вещества - ксенобиотици [1]. Ксенобиотиците (от гр. *xenon* - чужд) се дефинират като вещества, чужди по своята структура и биологични свойства на биосферата, които са получени изключително в резултат на химичен синтез. По своята структура те могат да бъдат съвсем близки до природните вещества или напълно да се отличават от тях. Най-опасни са веществата, които нямат видима дразнимост и имат ниска разтворимост.

Късни ефекти върху човешкото здраве се наблюдават след експозиция на химическо оръжие. Описани са очни увреждания [2], промени в имунната система, генетични увреждания, психични проблеми [3]. Освен традиционните бойни токсични химични вещества са изследвани възможностите за употреба на амините като такива, ней-вече техни халогенни производни (азотни иприти). Ароматните амини имат общоотровно действие и засягат също нервната система; анилинът и о-толуидинът предизвикват възпаления и доброкачествени и злокачествени тумори на пикочния мехур. Амините определено са проблем за противогазите и се сорбират ефективно от специални сорбенти. От изследваните кислородсъдържащи съединения актуален е тионилхлоридът, оцетният анхидрид и други.

Много химически съединения, използвани в борбата срещу рака като лекарствени средства предизвикват анемия [4].

Все по-чести и тревожни са данните, за късна проява на алергични реакции от употребата на генно-модифицирани организми при производството на храни. В биологичен аспект с тяхната употреба възникват два основни проблема: наличие на нови и непознати за организма белтъци и вирусно-модифициран генетичен материал [5,6]. За да се предвидят последиците за човешкия организъм от консумацията на генно-модифицирани храни, трябва да се анализират големи групи от хора за дълъг период от време (минимум над 10 години) на дадена територия и при детайлно събиране на информация. Това е твърде сложна задача, защото генно-модифицираните организми са разпространени в различна степен в различни региони и често употребата им не се афишира.

Особено опасни са мутагенните фактори, които според своята природа се разделят на физични, химични и биологични. Те често са резултат от въздействието на ксенобиотици.

Към физичните спадат различни видове лъчения, температура, влажност на въздуха и др. Тяхното действие се изразява в нарушаване на структурата на гените и хормоните; образуване на свободни радикали, които взаимодействат с ДНК; и др.

Природните органични и неорганични вещества (нитрити, нитрати, алкалоиди, хормони, ферменти), продуктите на промишлената преработка на природни съединения (въглища, нефт), несрещаните по-рано в природата синтетични вещества (пестициди, инсектициди, хранителни добавки, консерванти, лекарствени вещества) формират групата на химичните мутагени.

При наличие на високи концентрации от тези вещества в хранителни продукти е възможно те да претърпят трансформация. Например при технологична обработка на храни, съдържащи голямото количество нитрати последните се превръщат във вторични амини и вторични амиди, които имат мутагенно, тератогенно и впоследствие канцерогенно действие.

Биологичните мутагени са обширна група, в която влизат невирусни паразитни агенти (бактерии, рикетсии, микоплазми), продукти от метаболизма на паразитите (токсоплазма, триханела).

Една разновидност на химичните мутагени са т. нар. супермутагени, които повишават честотата на мутациите стотици до десетки хиляди пъти. Такива са етиленамин и колхицин.

Канцерогенни свойства притежават и някои вещества от растителен произход. Такъв е циказинът - продукт от листа и орехи на палмовото дърво, при разграждане в чревната флора, се получава канцерогенен агликон. Афлатоксини от плесени също са канцерогени.

В съвременната химична технология също се използват вещества с канцерогенно действие. Синтетичните полимери са химични инертни вещества, неразтворими във вода, които предизвикват тумори след инплантацията им във вид на пластини за дълъг период от време (винилохлорид, поливинилохлорид, полистирен, полиетилен, тefлон).

Алкилиращите съединения (диметилсулфат, етиленимин, р-пропиалактон) алкилират базите на ДНК, предизвикват клетъчна мутация и водят до образуване на вторични тумори (лимфоми и левкимии). Хидразините (диметилхидразин) метилират ДНК-молекулите и притежават мутагенен и канцерогенен ефект. Прокарбазинът причинява аденокарцином на млечната жлеза, а също и други тумори с различна локализация [1].

Странични (непреки) интоксикации се наблюдават при използване на много препарати в бита като разтворители за снемане на стари бои, които често освен дихлоретан съдържат феноли, основи, мравчена киселина.

Редица хигиенни и козметични средства и препарати съдържат токсични за човека вещества. В много миещи средства се съдържа етаноламин, който дразни

слизестите обвивки на очите и дихателните пътища и частично се резорбира в кожата.

От неорганичните съединения особено опасни са арсен, хром, никел, кадмий, плутоний, които могат да причинят саркоми. По решение на СЗО е създаден списък на компонентите, чието съдържание се контролира при международно търговия с хранителни продукти. До момента в този списък са включени осем химични елемента: живак, кадмий, олово, арсен, мед, стронций, цинк и желязо, но списъкът е отворен и допълването му ще продължи.

Въпросите за съвместното действие на химични токсични вещества и радионуклиди са изключително интересни и коментирани в предишни публикации [7,8]. Късни последици под формата на злокачествени заболявания възникват след инкорпориране на радионуклиди, създаващи погълнати дози в органите над стойности от 0,5-1 Sv при  $\beta$ -излъчване и 0,5 Sv при  $\alpha$ -излъчване.

### ИЗЛОЖЕНИЕ

За оценката на риска за човешкото здраве от възможната поява на късни ефекти при отчитане на вредното въздействие на различни ксенобиотици няма единна методология до настоящия момент, както у нас, така и в световната практика. Трудностите произтичат от липсата на установени и уеднаквени стандарти за качествата на околната среда и необходимостта от едновременното съобразяване с множество разнородни фактори и специфични свойства на тези вещества.

Съществуват два теоретични подхода към регламентирането на допустимото съдържание на мутагени в околната среда. Първият се основава на необходимостта от праг и предполага използването на традиционните схеми за експерименти с определена прагова доза за мутагените. От съотношението между праговата доза и мутагенния ефект и праговата доза и общотоксичните и други показатели се съди за специфичното действие на веществата. Вторият подход се основава на показателя на спонтанно ниво на мутациите и оценката на мутагенната опасност на веществото, при превишаване на спонтанното ниво. Приема се, че максималното превишаване на спонтанното ниво на мутации от действието на всички сумирани химични мутагени не бива да надвишава 10%, а при изолирано действие на отделни мутагени – от 0,01 до 1% . Това е твърде широк диапазон, който трябва да бъде уеднаквен. При този подход се използва сумарна оценка на мутагенността от всички фактори на околната среда.

На практика и при системата, базирана на ПДК, и при рисковата система процедурата за оценка на опасността от химични токсични вещества включва седем етапа:

*идентифициране на опасността → оценка на експозицията → установяване на зависимостта «доза-ефект» → анализ на факторите, влияещи върху точността и достоверността на оценката на риска и характеристика на неопределеността → управление на риска → връзки с обществеността*

Количествено, оценката на риска се дава като безопасна концентрация на химичното вещество в обектите на околната среда за единица време (ПДК) или като еквивалентна (адекватна) референтна доза. Безпраговата концепция с по-голяма сила важи за канцерогенните вещества. При оценяване на токсичността се приема, че незначителни експозиционни дози не нанасят вреда на човешкото здраве.

Определянето на риска за здравето при въздействие на химични токсини най-общо може да се извършва по уравнението:

$$R = E \cdot T \quad (1)$$

където  $E$  – експозиция (количеството вещество в масови единици (mg); скоростта на изменение на количеството вещество в единица маса/време (mg/day); скоростта на нормиране на теглото на тялото (масата на веществото на kg маса на тялото за ден ( mg/kg.day));

$T$  – токсичност – потенциалното опасност на токсичното вещество и неговата способност да причинява вреди;

$$E = C.V.t \quad (2)$$

където:  $C$ - концентрация на вредното вещество;  
 $V$  – скорост на постъпване на вредното вещество в организма;  
 $t$  – продължителност на въздействието.

За оценка на риска за здравето при хронично постъпване на ксенобиотици се решава следното уравнение:

$$E_{day} = \frac{E}{W.\bar{T}} \quad (3)$$

където  $E_{day}$  е ежедневната експозиция, осреднена за човешкото тегло за продължителността на живота;

$W$  – теглото на индивида;

$\bar{T}$ – средната продължителност на живота

Във всички случаи трябва да се отчете и пътя, по който токсикантът постъпва в организма на човека. При инхалационен път на постъпване може да се използва уравнение(4): , чрез питейната вода - (5) или чрез храната - (6)

$$E_i = \frac{C_{air}}{\bar{T}} \int_{t_0}^{t_0+t} k(t) \frac{C_{fr}(t)}{W(t)} dt . \quad (4),$$

където  $C_{fr}$  е скоростта на циркулация на въздуха през белите дробове;

$C_{air}$  – концентрацията на вредно вещество във вдишвания въздух;

$t$  - времето, за което вредното вещество постъпва в организма и му въздейства, с отчитане на адаптивните му свойства;

$k(t)$  – безразмерен коефициент за продължителността на експозиция на единица време,  $0 < k < 1$ .

$$E_{food} = \frac{C}{\bar{T}} \int_{t_0}^{t_0+t} \frac{GF_{day}(t)}{W(t)} dt \quad (5),$$

където:  $GF_{day}$ - средноденонощен хранителен порцион, g/day;

$$E_{water} = \frac{C}{\bar{T}} \int_{t_0}^{t_0+t} k(t) \frac{GF_{water}(t)}{W(t)} dt , \quad (6),$$

където  $GF_{water}$  е денонощното потребление на вода;

k- безразмерен коефициент, определящ степента на замърсяване на водата в обема на денонощното потребление,  $0 < k < 1$ .

В повечето страни при отсъствие на епидемиологични данни за зависимостта „доза-ефект“ обикновено се използват стойностите на праговата доза.

В САЩ и някои други страни се използват и други величини, каквито са: ниво на непроява на вреден ефект, най-ниско ниво на наблюдавани вредни ефекти и др. [9]

От направеното изложение става ясно, че определянето на риска за човешкото здраве от появата на късни ефекти е сложна задача, чието решаване изисква определяне на редица специфични величини и коефициенти, което се извършва по различен начин за различните среди.

За намаляване на вредните и/или късните ефекти на химичните съединения могат да се използват антиоксиданти или радикалоуловители- витамин Е, тролокс, силибин и др. [10,11]. Антимутагените понижават честотата на мутациите. Някои антиоксидантите се използват и като протектори при радиационна защита.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблемът с късните последствия от въздействието на химични вещества в средата на обитаване на човека е проблем на осигуряване на екологичната безопасност на хората. Единственият реален начин за борба с късните ефекти на съвременния етап е профилактиката срещу тяхното възникване и лечението им, ако вече са се проявили.

Темповете на синтез на нови химични вещества и огромните им обеми, постъпващи в околната среда, значително надвишават възможностите на всички специализирани учреждения и токсиколози за изучаване на новите екоотоксиканти и регламентиране на тяхното съдържание в обектите на околната среда.

Недостатъчно е изучен проблемът за късните ефекти, при съчетаването им с комплексното и комбинирано действие на химичните вещества при подпрагови дози/концентрации. Не е оценена сумарната мутагенна и канцерогенна активност на химичните вещества в атмосферния въздух и питейната вода. Всичко това е по-скоро диагноза на вредното въздействие, а не борба с неговите прояви. Пълното изключването на всички химични вещества, притежаващи такова биологично действие, от всички компоненти на средата на обитание и замаяната им с аналози с ниска степен на опасност е безусловният и необходим метод на профилактика на късните ефекти на въздействието.

Необходимо е създаването на система от показатели, способна да отдели мутагенните и всички други замърсители, причиняващи късни ефекти, от останалите химични замърсители. На следващ етап тези вещества трябва да бъдат изследвани експериментално, за да се определят всички необходими показатели за оценка на риска от късни ефекти .

### ЛИТЕРАТУРА

[1] Advances in Drug Metabolism in Man / Ed. G.V. Pacifici, G.N. Fracchia. Brussels; Luxembourg: Europ. Comis., 1995. 834 p.

[2] Иванов В, Русева Р., Петрова-Тачева В., Трифонов Зл. Увреждане на очите след експозиция на химически оръжия. Реферативен бюлетин по Офталмология, кн. 4, 2009 г., стр. 24-32

[3] Иванов В., Пашов М., Промени в имунната система породени от химическо оръжие. Екология и бъдеще. № 1-2р 2011, с. 43-47

[4] Иванов В. Анемия, причинена от противотуморна терапия. Онкология и радиология, 1, 2002, 3-8

[5]. Стоименова И., Генно-модифицирани растения и имат ли почва за настаняване в нашите земи, Екология и бъдеще, София, 2010, №1 , с.3-9.

[6] Уотсън Дж., Дж. Тууз, Д. Курц. Рекомбинирана ДНК, Наука и изкуство, София, 1989, 89с.

[7] Мирчева З., М. Филипова, Радиотоксичен риск, В: сборник „Дни на науката 2009”, СУБ, В. Търново, с. 242-251

[8] Filipova M., Risk of toxic chemical substances in the atmosphere, International Geo-Science Conference GeoAlb 2011, p. 343-346

[9] Duffus J.H., Park M.V., Chemical Risk Assessment, training Module 3, UNEP/IPCS, 1999

[10] Иванов В., Атанасов В. Райкова Е., Райков З. Квантово-химични изследвания на силибин. Trakia Journal of Sciences. Volume 6, Number 2, suppl. 1, 2008, 37-39

[11] Filipova M., Determining the summation risk of radionuclides and toxic chemical substances, , International Geo-Science Conference GeoAlb 2011, p. 348-353

**За контакти:**

доц. д-р Маргарита Василева Филипова, катедра „ЕООС”, Русенски университет „Ангел Кънчев”, тел.: 082-888 418, e-mail: mfilipova@uni-ruse.bg

**Докладът е рецензиран.**