

ЭКО

616.006.46  
340

ЛОПУЦА

и

оак

эко  
логія  
і  
рак

Академия наук  
Украинской ССР  
Институт  
проблем  
онкологии  
им. Р. Е. Кавецкого

LIBRARY  
OF THE  
INSTITUTE  
OF PROBLEMS  
OF ONCOLOGY  
NAMED AFTER  
R. E. KAVETS'KYI

Киев  
Наукова думка  
1985

616.006.46

Э 410

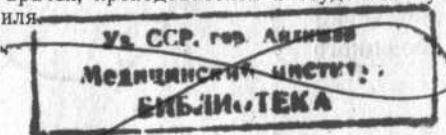
0 174361

УДК 577.4+616-006.04-02

**Экология и рак** / Быкорез А. И., Рубенчик Б. Л., Слепян Э. И. и др. — Киев :  
Наук. думка, 1985.—256 с.

В монографии рассмотрены актуальные вопросы онкологической экологии — нового научного направления, исследующего взаимоотношения между живыми организмами и средой обитания, которые могут привести к образованию опухолей. Главное внимание уделено химическим канцерогенным веществам — полициклическим ароматическим углеводородам, нитрозаминам, бластоогенным пестицидам, абиогенным, биогенным и антропогенным источникам их образования, циркуляции, распространению в пищевых цепях животных и человека, мониторингу в объектах окружающей среды. Обсуждается роль канцерогенов в повреждении живых организмов и нарушении экологических систем. В монографии впервые определены задачи и содержание онкоэкологии, рассматривающей профилактику рака как комплексную проблему охраны среды обитания, живых организмов (биомов) и человека от онкогенных воздействий. Книга написана ведущими специалистами СССР, внесшими значительный вклад в изучение канцерогенных факторов окружающей среды.

Для научных работников, врачей, преподавателей и студентов вузов биологического и медицинского профиля.



**Авторы**

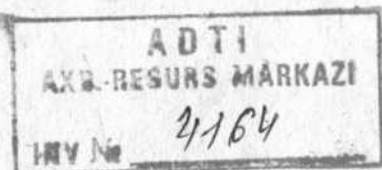
*А. И. Быкорез, Б. Л. Рубенчик, Э. И. Слепян, А. П. Ильницький, П. А. Боговский, Н. Я. Янышева, Л. А. Грицюте, И. С. Киреева, Г. Б. Плисс, Я. Л. Костюковский, Д. Б. Меламед*

**Ответственный редактор**

*А. И. Быкорез*

**Рецензенты**

*К. П. Балицкий, Ю. А. Гриневич, В. Л. Свидерский*



Редакция физиологической, биохимической и медицинской литературы

411600000-338  
Э 478-85  
M221(04)-85

© Издательство «Наукова думка», 1985

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Возрастающее влияние хозяйственной деятельности человека на природу может иметь отрицательные последствия и привести к необратимым процессам, угрожающим стабильности биосферы и жизненной среде человека. Проблема охраны природы теснейшим образом связана с сохранением человечества, противодействием возникновению различных опасных заболеваний. Поэтому все более широкое распространение получают исследования в области экологической медицины, включающие медицинскую географию, анализ болезней, связанных со средой, состояния здоровья населения различных регионов нашей планеты.

Как известно, онкологические заболевания наряду с сердечно-сосудистой патологией вызывают наибольшую смертность. Причины их во многом известны — это разнообразные канцерогенные факторы: ряд химических веществ, ионизирующая радиация, некоторые вирусы, а также следствие образа жизни, вредных привычек (неправильное питание, злоупотребление алкоголем, курение и др.). Неравномерность распространения онкологических заболеваний в различных регионах и изменение заболеваемости при миграции населения убедительно доказывают связь возникновения рака с экологическими особенностями существования человека.

Человек является составной частью окружающих его экосистем, и поэтому давно назрела необходимость изучить их взаимоотношения с онкогенными факторами, которые возникают, преобразуются в экосистемах и воздействуют на составляющие их организмы. Экспериментальная онкология и онкологическая гигиена лишь частично решают эти задачи. Возникает необходимость развития нового научного направления — онкологической экологии, исследующей особенности взаимоотношений между живыми организмами и средой обитания, которые могут привести к возникновению опухолей.

В предлагаемой читателю книге впервые в отечественной и зарубежной литературе формулируются принципы онкологической экологии как нового научного направления. До последнего времени роль природных экологических систем в круговороте онкогенных факторов и воздействии на различные живые организмы была мало изученной. Не выяснены и последствия влияния на экосистемы канцерогенов, которые вызывают опухоли у некоторых видов организмов, обладают мутагенным и другими биологическими эффектами. В книге сделана попытка восполнить эти пробелы и рассмотреть нарушения, вызванные канцерогенными факторами в пределах целостных экосистем, оценить их опасность не только для человека, но и для животных и растительных организмов.

В монографии рассмотрены кардинальные проблемы онкологической экологии — образование и циркуляция полициклических ароматических углеводов,

нитрозосоединений, канцерогенных пестицидов, их воздействие на живые организмы, проникновение в пищевые цепи животных и человека. Значительное внимание уделено современным подходам к мониторингу канцерогенных факторов в окружающей человека природной среде и биотестированию канцерогенов. Показаны конкретные пути прогнозирования и профилактики антропогенных загрязнений природной среды канцерогенными веществами, среди которых важную роль могут сыграть экологические подходы. Однако, говоря об экологическом «обеспечении» народного хозяйства, нельзя оценивать только научную сторону прогнозов, игнорируя экономические аспекты проблемы. Можно надеяться, что рассматриваемая книга окажется полезной и с этой точки зрения.

В предыдущие годы при разработке технологий, препятствующих загрязнению окружающей среды вредными веществами, не учитывалась роль онкогенных факторов. Теперь становится очевидной необходимость своевременного учета онкогенной опасности при разработке новых видов очистных сооружений, прогрессивной технологии обезвреживания промышленных отходов, использовании удобрений и др. Рекомендации онкологов могут значительно сократить финансовые затраты, связанные с пересмотром и дополнением существующих технологий, не говоря уже о большом социально-экономическом эффекте мероприятий по снижению заболеваемости населения и охране природы от вредных последствий деятельности человека. Поэтому хотелось бы, чтобы в ближайшем будущем в экологическую экспертизу проектов преобразования природы, развития промышленности и сельского хозяйства активно включились онкологи.

Коллективная монография написана ведущими учеными нашей страны, внесшими значительный вклад в изучение канцерогенных факторов окружающей среды. Авторам удалось показать, что развитие онкологической экологии тесно связано с биологическими, химическими науками, медициной, науками о Земле. Поэтому книга представит большой интерес для широкого круга научных работников, врачей, преподавателей и студентов вузов, занимающихся проблемами охраны окружающей среды и здоровья людей.

Академик АН УССР К. М. Ситник

## ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭКОЛОГИЯ И ЕЕ ЗАДАЧИ

Экология — наука о взаимоотношениях между живыми организмами (биологическими системами) и средой обитания — включает не только биологические, но и химические, геофизические, социально-экономические аспекты, поэтому развитие ее возможно лишь при участии специалистов многих отраслей, связанных с проблемами сохранения и использования природы [185]. В связи с этим давно возникла необходимость определить место онкологии в проблемах взаимоотношения человеческого общества с природой и роль онкологов в разработке мероприятий, связанных с ее охраной.

Этиологическая роль многих факторов в возникновении опухолей известна. К ним относятся химические канцерогенные вещества, вирусы, различные виды лучевой энергии, а также комплекс факторов, которые характеризуют как «образ жизни» (неправильное питание, курение и другие привычки, употребление лекарств и т. д.). Большинство онкогенных агентов образуется и (или) циркулирует в природе, а другие возникают в организме и оказывают канцерогенный, или коканцерогенный, эффект, комплексировавшись с «внешними» факторами. Исследователи в области эпидемиологии рака прослеживают отчетливую корреляцию между заболеваемостью и условиями жизни населения различных географических зон и районов. Это свидетельствует о важной роли окружающей среды в онкологической заболеваемости населения. По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР), возникновение примерно 85 % опухолей человека можно связать с действием окружающих его факторов среды. Это, в частности, относится к новообразованиям органов дыхания, печени, желудочно-кишечного тракта и других локализаций. В этиологии рака человека генетические и расовые особенности играют меньшую роль, чем факторы окружающей среды [398].

Большинство канцерогенных (бластомогенных) агентов обладает широким спектром биологического действия и оказывает мутагенный, тератогенный, или токсический, эффект на живые организмы. Поэтому справедливо представление об их трансформирующем действии, которое может включать повреждающий эффект, изменение наследственной основы, стимулирующее

или ингибирующее влияние на морфогенез, рост и развитие организма. В большинстве случаев химические трансформеры анализируются с учетом какого-либо одного из проявлений их активности, в основном как канцерогены, тератогены или же мутагены у позвоночных животных [213]. Однако в зависимости от условий воздействия они могут вызвать мутагенез, тератогенез, аллергические реакции, стимуляцию роста, продуктивности, старения, подавления роста и развития, токсический эффект, нарушения эмбриогенеза, тканевой дифференциации, иммунологических систем и другие биологические эффекты, приводящие к изменениям индивидуального развития, генофонда и к отклонениям в ценозах. Указанные биологические эффекты часто неодинаковы для различных классов организмов. Так, например, одни и те же нитрозосоединения оказываются летальными для простейших, вызывают мутации у некоторых видов организмов, нарушают или стимулируют морфогенез растений, а для теплокровных животных токсичны и канцерогенны. Пестициды с избирательной летальностью для определенных видов растений могут оказаться слаботоксичными для животных, но обладать blastomagenной активностью. Вирусы могут быть непатогенны для одних видов животных и онкогенны для других и т. д.

Вместе с тем трансформирующий и канцерогенный эффекты не всегда совпадают. По-видимому, все канцерогены являются трансформерами, но лишь некоторые трансформирующие агенты вызывают опухоли. Они могут возникнуть лишь у организмов, находящихся на определенных стадиях эволюционного развития. Когда были обнаружены химические канцерогены и первые проявления их биологического действия на одноклеточных организмах, исследователи задавали вопрос: «Возможен ли рак у простейших?» [386]. На этот вопрос ответ должен быть отрицательным, но у растений, стоящих на более высокой ступени эволюционного развития, возникают патологические сдвиги, наросты и пролиферативные изменения, имеющие много сходного со злокачественными новообразованиями у теплокровных животных (глава 2).

В настоящей книге приведено много примеров, свидетельствующих о возможности образования и циркуляции некоторых канцерогенов в периоды, совпадающие с формированием жизни на Земле. Вместе с тем все канцерогены обладают мутагенной, а некоторые супермутагенной активностью. Они играют существенную роль в функционировании нуклеиновых кислот, в хемо- и фотосинтезе, процессах ассимиляции и диссимиляции и т. д. Низшие организмы под влиянием канцерогенов подвергаются разно-сторонним мутационным и эпигеномным изменениям.

Все это позволяет сделать вывод о том, что канцерогены, как и другие трансформирующие соединения, могли сыграть важную роль в эволюции видов на Земле. Вместе с тем они в прошлом и в настоящее время могут играть роль агентов, участвующих в преобразовании ценозов и экосистем. В связи с этим канцеро-

генные агенты можно считать факторами, изменяющими, модифицирующими биоценозы.

Таким образом, онкологическую экологию (экологию канцерогенеза) можно определить как научное направление, исследующее взаимоотношения между живыми организмами и средой обитания, которые могут привести к образованию опухолей, вызванных модифицирующими биоценозы онкогенными факторами [25]. Цель этого направления — охрана окружающей среды от факторов, вызывающих опухоли, и профилактика канцерогенеза.

Современная онкология накопила обширные данные об образовании и циркуляции в окружающей среде многих канцерогенов и об их действии на организм животных и человека. Однако в большинстве работ анализируются источники канцерогенов, особенности их распространения в природе вне связи с влиянием на живые организмы, действие же канцерогенных агентов исследуется в лабораторных условиях на ограниченном числе биологических видов. К числу экологических дисциплин относится онкологическая гигиена, но она в первую очередь исследует факторы среды, влияющие на человека. Принципы гигиены не всегда могут быть распространены на другие биологические объекты. Так, например, заслоном против действия онкогенных факторов является установление их предельно допустимых доз и концентраций, которые распространяются не только на производственные помещения, но и на зоны окружающей среды в районе промышленных предприятий. Однако сам факт присутствия в этих зонах канцерогенов свидетельствует о грубом нарушении экологического равновесия, при котором природные экосистемы утратили способность к деструкции и устранению опасных веществ. Гигиенические нормативы, установленные для человека, неприменимы к другим организмам, составляющим биоценозы, поскольку у них иная чувствительность к тем же канцерогенам и иные патологические реакции.

Более глубокие исследования природных экологических факторов необходимы для успешного развития эпидемиологии рака, поскольку факторы онкогенного риска для населения тесно связаны с экологическими условиями в различных климато-географических зонах. Но эпидемиология рака в первую очередь связана с экологией человека и социальными (индустриализация, урбанизация, изменение питания, курение и др.) и меньше с природными экологическими факторами [520].

Таким образом, цель онкологической экологии как новой научной дисциплины — установление взаимосвязи между условиями образования и присутствия в биосфере онкогенных факторов и их воздействием на целостные экологические системы, включающие биоценозы и организм человека.

Онкогенную «нагрузку» на биомы в большинстве случаев обуславливают не отдельные онкогенные агенты, а их комплексы. Весьма важна при этом и роль модифицирующих факторов, которые сами не вызывают опухолей, но способствуют или препят-



ствуют их возникновению. Поэтому обнаружение причинных факторов возникновения рака в каждом отдельном случае сопряжено с большими трудностями. Несмотря на это очень важно выявление главного действующего начала, обуславливающего возникновение конкретных форм злокачественных новообразований.

Среди онкогенных факторов, загрязняющих окружающую среду и действующих на человека, наибольшую опасность представляют химические канцерогенные вещества. Они послужили причиной профессионального рака у трубочистов, брикетников, работников анилино-красочной промышленности, шахтеров и людей других профессий. В последнее время МАИР составлен список производственных процессов и индивидуальных веществ, для которых доказана канцерогенность для человека. Названы десятки соединений, которые могут пополнить этот список. Несколько сотен веществ оказались канцерогенными для лабораторных животных (глава 9).

Химические вещества относятся к числу наиболее распространенных загрязнителей окружающей человека среды. Это связано с интенсивным синтезом и использованием многих соединений. Так, по данным Института научной информации США, за 1945—1960 гг. в мире было зарегистрировано около 1 млн. органических соединений, а за каждое последующее десятилетие их число возрастает примерно на 1 млн., причем возможен прямой контакт человека с сотнями тысяч новых веществ.

Поэтому в настоящей монографии, посвященной экологической онкологии, основное внимание будет уделено химическим канцерогенным веществам, процессам их преобразования в природе и взаимодействию с живыми организмами.

Значительное место в книге отведено загрязнению химическими канцерогенами окружающей человека среды и источникам их образования. Масштабы этого загрязнения трудно поддаются учету. По данным, приведенным в главе 3, в атмосферу в мире выбрасывается примерно 5044 т БП, а в атмосферу США — 1300 т, в результате утечки нефти в океан каждый год поступает около 5 т БП. По данным А. П. Ильницкого (глава 3), в организм жителя Европы только с продуктами питания растительного происхождения в течение года поступает 1117—2205 мкг этого канцерогена. В некоторых пищевых растениях в зонах атмосферных выбросов БП содержание этого канцерогена достигало 150 мкг/кг, а в моллюсках при загрязнении водоемов — 55—90 мкг/кг сухой массы.

Как показано в главе 5, в воздухе цехов дубления и окраски кожи обнаружено до 47 мкг/м<sup>3</sup> НДМА, а в отдельных местах (соскобы грязи) в цехе, производящем химикалии для вулканизации резины, — 731 мг/кг НМОР. Поступление предшественников НС-нитратов с пищей и водой составляло в Швеции — 48, в США — 106, а в Голландии — 131 мг на человека, однако зарегистрированы эндемические области, где эти цифры оказываются в десятки раз более высокими.

Области, обрабатываемые пестицидами, в экономически развитых странах измеряются десятками миллионов гектаров. Лишь около 80 пестицидов исследовались и половина из них оказалась канцерогенными для животных (глава 6).

В образцах арахиса и кукурузы содержание афлатоксинов в ряде случаев достигло 15 и 2,7 г/кг, а в коровьем молоке при загрязнении кормов — до 20 мкг/кг (глава 7) и т. д. Эти примеры указывают на реальную опасность для человека, связанную с загрязнением канцерогенами окружающей среды, значительно меньше изучены отрицательные последствия загрязнения для живых организмов, составляющих биоценозы.

Источники образования канцерогенов изучены достаточно хорошо [17, 80, 151, 198, 265, 267, 285, 288], особенно антропогенные (техногенные) причины загрязнения среды. Меньше внимания уделялось канцерогенам абиогенного и биогенного происхождения. Деятельность человека в ряде случаев «обнажает» эти источники, например добыча минеральных руд и других полезных ископаемых (асбест, никель, кадмий, мышьяк и т. д.), производство которых связано с опасностью профессиональных форм рака, или органических соединений (уголь, нефть), загрязняющих окружающую среду. Прямое отношение к экологическим условиям среды имеют образование и распространение канцерогенов космохимического, геохимического и вулканического происхождения, образование их растениями, микроскопическими грибами и др. Но, как отмечает Э. И. Слепян (глава 2), антропогенные загрязнения, связанные с применением химических средств в сельском хозяйстве, развитием промышленности и транспорта, и другие техногенные загрязнители могут привести к значительным нарушениям биоценозов, включиться в пищевые цепи, что может повлечь непредсказуемые наследственные и ненаследственные патологические изменения у живых организмов. Условно можно наметить несколько направлений, существенных для развития онкологической экологии.

#### **Роль физико-химического окружения (биотопа) в образовании, распаде и влиянии онкогенных факторов на биоценозы и человека**

Основа этого направления — изучение космохимических, вулканических и геохимических источников образования канцерогенов и их влияния на живые организмы. Указанные источники не зависят от хозяйственной деятельности человека и приводят к обогащению природной среды многими канцерогенами.

В главе 2 приведены данные, свидетельствующие о том, что количество метеоритного вещества, ежедневно выпадающего на Землю, может достигать 170 т. В составе метеоритов содержатся ПАУ, хром, никель, индол (предшественник эндогенных канцерогенов) и другие элементы. Те же вещества, кроме последнего, соединения мышьяка, кобальта, бериллия, кадмия, асбеста, а

также изотопы урана, цезия, стронция образуются при различных геохимических процессах.

Важный источник обогащения окружающей среды канцерогенами — вулканическая деятельность. Кроме ПАУ, мышьяка и других элементов онкогенную опасность могут представлять продукты вулканической деятельности — пепел, цеолит и др. (глава 3).

При извержении вулканов создаются условия для образования ПАУ из углерода и водорода. Это, в частности, показано при исследовании магмы. БП и другие ПАУ образуются при процессах гидротермального минералогенеза. Вулканы — природный источник азота и его соединений (аммиака, окислов азота, аминов). Не исключена возможность синтеза из этих соединений канцерогенных нитрозосоединений.

В связи с этим вполне вероятно существование геохимических зон, в которых влияние канцерогенов может оказаться опасным для живых организмов. Примерами могут служить эндемические зоны повышенной частоты рака кожи у населения при избыточном поступлении в организм мышьяка, рак легкого и мезентелиомы плевры, вызванные цеолитом и другими волокнистыми минералами (глава 3). Однако исследования биогеохимических районов с учетом онкогенных факторов пока отсутствуют. Они могли бы иметь большое значение для сравнительного анализа онкогенной «нагрузки» на различные эндемические биомы при наличии или отсутствии дополнительных антропогенных влияний. Это позволило бы дифференцировать роль последних, а применительно к человеку расширило бы рамки эпидемиологии рака.

Недостаточно изучена динамика образования и распада канцерогенов под влиянием различных факторов окружающей среды. Лишь для отдельных канцерогенов — ПАУ, НС — показано, что они модифицируются под влиянием озона, УФ-облучения, фотоксидантов, свободных радикалов, атмосферного электричества и др. Не изучена динамика содержания канцерогенных агентов в зависимости от экологических факторов среды, температуры, влажности, освещения, солнечной инсоляции, метеорологических условий. Учесть все онкогенные и модифицирующие факторы невозможно, но знание наиболее существенных из них позволило бы прогнозировать онкогенную опасность в отдельных регионах и найти пути ее снижения.

#### **Значение живых организмов (биома) для круговорота канцерогенных факторов и возникновения опухолей**

Установлено, что живые организмы, играющие различную роль в круговороте веществ (продуценты, консументы и редуценты), могут принимать участие в циркуляции канцерогенов, которая включает их образование (синтез), накопление и распад.

Канцерогены могут образовывать микроорганизмы, низшие и высшие растения [151, 193], теплокровные животные и человек [263]. Эндогенный синтез канцерогенных веществ рассмотрен в главе 3. Можно указать по крайней мере на три источника происхождения биогенных канцерогенов: 1) образование растениями продуктов метаболизма, бластомогенных для других организмов (позвоночных животных); 2) синтез из предшественников соединений, вызывающих опухоли у тех же или у других организмов; 3) синтез канцерогенов в результате геохимической деятельности живых организмов.

Примером первого источника происхождения биогенных канцерогенов могут служить продукты метаболизма низших грибов и растений (афлатоксины, стеригматоцистин, карагинин, патулин и др.), пирролизидиновые алкалоиды, циказин, сафрол, папоротник Орляка и др.

Второй источник — синтез ПАУ, в частности БП, показанный на ряде цветковых растений, хлорелле и бактериях, образование НС в некоторых растениях при внесении в почву больших доз удобрений и (или) хранении растительных продуктов, содержащих нитраты (нитриты).

Установлена способность растений к синтезу триптофана, индола, уксусной кислоты, тирозина, шикимовой кислоты, из которых в животном организме образуются эндогенные канцерогены, а также ряд стероидных гормонов.

Природные факторы — температура, влажность, аэрация, освещенность, рН почвы, содержание кислорода и  $\text{CO}_2$  в атмосфере, а также минеральный состав почвы — существенно влияют на появление токсинообразующих штаммов аспергиллов и на их способность к синтезу афлатоксинов. Их образование зависит также от погодных условий, климатических зон и других факторов.

Пример третьего источника — деятельность литотрофных микроорганизмов, которые разрушают горные породы и минералы и приводят к увеличению в среде кадмия, кобальта, мышьяка, селена, урана и других элементов. Микроорганизмы участвуют и в почвенно-биологических процессах, образовании гумуса, при которых также возможно появление канцерогенов.

Накопление канцерогенов обнаружено в клетках микроорганизмов, в тканях растений и некоторых видов животных. Большинство работ связано с изучением ПАУ и афлатоксинов, хотя определялось и накопление канцерогенных пестицидов, полихлорированных бифенилов, ароматических аминов, НС, мышьяка, канцерогенных металлов и многих радиоактивных изотопов. Пути накопления канцерогенов рассмотрены в главах 2, 4 и 7 настоящей книги.

Процессы поглощения канцерогенов, как и других ксенобиотиков, и физиологические барьеры накопления зависят от степени загрязнения среды и многих факторов, исследуемых физиологией растений и животных. Уровень и коэффициенты накопления у разных организмов значительно варьируют. Так, например, вда-

ли от источников интенсивного выброса ПАУ содержание БП колебалось в следующих пределах (мкг/кг сухой массы): в пшенице —0,01—4; яблоках —0,1—5; картофеле —0,15—0,16; капусте —0,5—16; салате —1—23. При концентрации НС в орошающих растворах 0,001 %, в зеленой массе лука найдено до 1600 мкг/кг НДМА и до 1350 мкг/кг НДЭА. Некоторые растительные продукты — арахис, кедровые орехи, кукуруза, бобовые и другие способны к накоплению высоких концентраций афлатоксинов: 15; 7,5; 2,7; 1,6 г/кг соответственно (глава 7).

Канцерогенные ПАУ, полихлорированные бифенилы, пестициды и некоторые металлы обнаружены в органах и тканях кишечнорастворимых животных, червей, моллюсков и рыб. При загрязнении ПАУ воды, донных отложений и планктона содержание БП в мидиях достигало 55, устрицах —90, а в рыбе —15 мкг/кг сырой массы. Обнаружено различное содержание БП в моллюсках разных видов (глава 4). Показано, что среди черноморских рыб БП больше всего накапливается в донных рыбах, а также в видах, содержащих много липидов [75]. По степени накопления канцерогена исследованные рыбы можно было расположить следующим образом: глосса > султанка > смарида > горбыль темный > хамса > ставрида > мерланг. Несмотря на значительную видовую, индивидуальную и зависящую от природы канцерогена вариабельность результатов прослеживается закономерность — накопление тем больше, чем выше уровень канцерогена в окружающей среде. Это позволяет использовать различные организмы с целью мониторинга ее загрязнения.

Накопление канцерогенов определяет возможность их распространения по пищевым цепям животных и человека (глава 7).

Образование и накопление канцерогенов тесно связано со способностью живых организмов к их деструкции. Существуют две стороны этой проблемы — распад канцерогенов, вызванный жизнедеятельностью организмов, использующих их в качестве источников питания, и обезвреживание канцерогенов внутри организмов, для которых они служат повреждающими (токсичными, бластомогенными) ксенобиотиками.

Иллюстрацией первой стороны проблемы может служить активность почвенных бактерий *Vast. megaterium* рода *Mycobacterium*, способных не только аккумулировать, но и метаболизировать БП и другие ПАУ. Их жизнедеятельность может привести к обезвреживанию почвы, загрязненной промышленными выбросами (глава 4).

Микробное разрушение углеводов — один из важнейших процессов, способствующих их удалению из морской среды. В настоящее время уже накоплен опыт микробной деградации нефтяных углеводов в море. БП активно циркулирует в морской среде, аккумулируясь в биоте и донных отложениях. К нему адаптировалось массовое бактериальное население морских экосистем, и многие формы морской микрофлоры могут в большей или меньшей степени вызывать разрушение канцеро-

гена [257]. Почвенные микроорганизмы могут разрушать карбаматы, ДДТ, стероиды и другие вещества, проявляющие бластоогенную активность.

Распад и обезвреживание канцерогенов и других ксенобиотиков лучше всего изучены в организме теплокровных животных, поскольку выяснены некоторые механизмы этих процессов. Самоочищение животного организма от ксенобиотиков, в том числе и от канцерогенов, осуществляется благодаря воздействию на них системы ферментов, обладающих низкой специфичностью и образующих более полярные и менее липидорастворимые продукты, чем исходные соединения. Это неспецифические оксидазы, сосредоточенные в основном в мембранах эндоплазматического ретикулума клеток, в механизме действия которых центральное место занимает цитохром Р-450. Метаболические превращения канцерогенов протекают путем их О-деалкилирования, образования эпоксидов, окислительной десульфурации, гидролиза и др. В результате этих превращений происходит расщепление молекул канцерогенов и их выведение из организма. Но этот процесс не всегда сопровождается обезвреживанием, поскольку одновременно могут возникать более канцерогенные продукты.

Имеются указания на наличие системы неспецифических оксидаз в организме моллюсков и рыб. Накопление в их тканях ПАУ и НА связывают с относительно низкой способностью этих ферментов метаболизировать канцерогены.

БП разрушается в организме некоторых растений семейств тыквенных и бобовых с превращением в соединения с открытой цепью, лишенные канцерогенности. Исследования С. В. Дурмашидзе и соавт. показали, что метаболизм этого канцерогена начинается с гидроксирования ароматического кольца и расщепления по пути арен→оксиарен→диоксиарен→диендикарбоновая кислота→кислоты цикла Кребса [65]. В распаде НС у растений, по-видимому, значительную роль играет N-деалкилирование [202].

Вместе с тем пока отсутствуют цельные представления о последовательной роли экологически различных систем организмов в круговороте канцерогенов и их включении в пищевые цепи животных и человека. Пока прослежены лишь отдельные короткие звенья этих цепей, в большинстве случаев ведущие к человеку (глава 7). Важны дальнейшие исследования механизмов синтеза канцерогенов живыми организмами. Обнаружение малых количеств канцерогенов при ассимиляции предшественников часто недостаточно для заключения об их синтезе, если механизмы этих процессов не расшифрованы. Не менее важно изучение метаболизма канцерогенов у организмов разных классов, и в частности ферментных систем, обуславливающих их распад и метаболическую активацию. Эволюция этих механизмов тесно связана со способностью организмов к обезвреживанию канцерогенов и чувствительностью к их повреждающему действию. Недоста-

точно изучена роль экологических условий обитания или культивирования организмов на их способность к образованию или деструкции онкогенных факторов окружающей среды.

#### **Роль канцерогенных факторов в повреждении живых организмов и биоценозов**

Большинство работ связано с изучением действия канцерогенных факторов на организм теплокровных животных и человека. Однако действие многих канцерогенов не ограничивается способностью вызывать опухоли, которые развиваются не у всех организмов. Спектр биологических нарушений под влиянием канцерогенов очень широк и распространяется на организмы многих систематических групп.

Многочисленные исследования посвящены действию разных классов химических канцерогенов на бактерии и грибы [386], в которых отсутствует или имеется система репарации ДНК, взаимодействием канцерогенов с макромолекулами биополимеров, мутагенезу и т. д. Изменения, вызываемые канцерогенами в клетках бактерий, грибов и теплокровных животных, во многом сходны. Различия иногда связаны с наличием или отсутствием монооксигеназной системы ферментов, активирующей «вторичные канцерогены».

В главе 2 книги подробно рассматриваются патологические реакции, процессы и болезни, возникающие у растений под влиянием канцерогенов и других трансформирующих соединений: гипертрофия и алломорфия клеток с нарушением их организации, строение микросом, торможение и подавление митоза, приобретение способности к автономизации, различные проявления некроза и некробиоза и др.

У низших беспозвоночных под влиянием канцерогенов возникают патологическое почкование, нарушения эмбриогенеза; у растений — тератогенные нарушения, патологические разрастания, напоминающие опухоли у животных, с проявлением внепрограммной пролиферации, дисдифференциации и дисорганогенеза.

Канцерогены вызывают опухоли не только у теплокровных животных, но и у рыб, амфибий, моллюсков и других организмов [174, 233, 256].

Оценка признаков, характерных для канцерогенеза, сопряжена с большими трудностями даже в случаях, когда изменения изучаются в динамике и завершаются опухолями у животных. Даже такие признаки, как нарушения тканевой дифференциации, усиленная пролиферация, атипия и полиморфизм клеток, хромосомные изменения и другие, возникающие у животных и растений при действии канцерогенов, могут оказаться неспецифичными для канцерогенеза. Опухоли, развивающиеся у теплокровных, холоднокровных животных, и патологические разрастания у растений имеют много общего, но могут существенно раз-

личаться по строению [187]. Несмотря на это многие структурные и функциональные признаки позволяют рассматривать опухолевый процесс как общебиологическую закономерность, проявляющуюся у разных классов живых существ (глава 2). Поэтому дальнейшие исследования этих закономерностей могут пролить свет на природу опухолевого процесса.

Важная общая черта, объединяющая все канцерогенные факторы вне зависимости от того, на какие организмы они действуют, — мутагенный эффект, часто сопровождаемый генными мутациями, хромосомными повреждениями и изменениями репарации ДНК. Указанный эффект могут вызывать и неканцерогенные трансформирующие агенты, но для канцерогенов это характерный общий признак.

Большинство исследований действия канцерогенов на живые организмы выполнено в лабораторных условиях и (или) на модельных системах. Поэтому значительный интерес представляют немногочисленные данные о влиянии канцерогенов на биоценозы. В связи с этим заслуживают внимания результаты исследований, влияния загрязнения среды БП и другими ПАУ на микробиоценозы в дерново-подзолистой почве, которые проведены в натуральных условиях вблизи промышленных предприятий [237—239]. Отмечено снижение общей численности микробов и количества спорных микроорганизмов, полное исчезновение почвенных грибов и дрожжей, увеличение актиномицетов и пигментных форм. Авторы считают, что в условиях загрязнения почвы БП имеет место формирование микробиоценозов, способных ассимилировать канцероген. Угнетение спорной микрофлоры может привести к активации ее антагонистов — кишечной палочки, что нежелательно с эпидемиологической точки зрения. Лабораторные опыты показали, что внесение БП в суглинистую и дерново-подзолистую почвы в зависимости от концентрации может стимулировать или подавлять процесс нитрификации и усиливать жизнедеятельность целлюлозоразрушающей микрофлоры. При значительном загрязнении почвы БП состав микрофлоры и простейших настолько количественно и качественно изменяется, что может служить косвенным показателем содержания канцерогена [40].

Экологи изучили различные варианты нарушений биоценозов под влиянием токсических, радиоактивных и других повреждающих факторов, но неясно, что специфическое вносят в эти нарушения канцерогены. Широкий спектр их повреждающего действия на биоценозы пока трудно прогнозировать. Нужны дальнейшие исследования их роли в эволюции и судьбе живых организмов. Но уже имеются основания считать, что канцерогенные факторы, особенно антропогенного происхождения, могут со временем вызвать глубокие нарушения в биоценозах, более сложные, чем последствия действия токсических или мутагенных агентов.



## Экологический мониторинг канцерогенных агентов

Применительно к онкоэкологии мониторинг — организация системы наблюдений за состоянием загрязнения природной среды онкогенными факторами и их воздействием на биоценозы.

Условно можно выделить четыре направления мониторинга, которые иногда исследуются отдельно, но тесно связаны между собой — циркуляцию канцерогенов, анализ их природного фона, самоочищение среды и биотестирование канцерогенов.

**Циркуляция канцерогенов.** Л. М. Шабад впервые обобщил данные, связанные с циркуляцией канцерогенов в окружающей среде, которая включает несколько процессов — образование канцерогенов, их переход в биосферу (атмосферный воздух, почва, водоемы, продукты питания), накопление, распределение и распространение в объектах окружающей среды, включение в циклы превращений, связанных с деструкцией и самоочищением среды [265].

Изучение циркуляции канцерогенов строится на основе анализа индикаторных соединений. При этом необходимо доказать, что выбранное индикаторное соединение (канцероген) показательно для всего класса исследуемых канцерогенов сходной химической структуры. Обычно доказательства предусматривают достаточно высокую стабильность и бластомогенную активность индикаторного соединения, наличие доступных и чувствительных физико-химических методов его определения, прямой корреляционной связи между присутствием индикатора и других сходных соединений в объектах окружающей среды. Применительно к БП требования как к индикаторному соединению показаны в главе 4. Индикаторами могут быть также отдельные представители нитрозосоединений, ароматических аминов, полихлорированных бифенилов и других распространенных классов канцерогенов. Благодаря использованию индикаторных соединений установлена повсеместность распространения ряда канцерогенов в объектах окружающей среды, возможность их циркуляции, а в ряде случаев — эффективность защитных или профилактических мероприятий. Но индикатор загрязненности среды не всегда служит показателем бластомогенной опасности. Эти понятия нельзя считать идентичными. Нередко индикаторное соединение искусственно выделяется из комплекса других соединений сходной и несходной природы, а реальное действие на живые организмы оказывает комплекс, а не отдельные его компоненты. Это одна из причин, по которой циркуляция отдельных канцерогенов может служить лишь одним из элементов экологического прогнозирования, но не показателем воздействия на биологические системы. Поэтому экологические подходы должны исследовать взаимосвязь между циркуляцией канцерогенов и их воздействием на отдельные организмы и на биомы.

**Фоновый уровень.** Важным фактором экологического прогнозирования служит анализ фонового уровня канцерогенов, который определяет онкогенную «нагрузку» на живые организмы.

Фоновое содержание канцерогенов складывается из естественного (природного) их уровня, связанного с жизнедеятельностью организмов, абиогенных и антропогенных загрязнений. Фон — понятие региональное, его колебания в первую очередь зависят от близости к источникам загрязнения среды, связанным с хозяйственной деятельностью человека. Формирование фона канцерогенов становится понятным при анализе роли физико-химического окружения (биотопа), а также роли живых организмов (биома) в круговороте канцерогенов. Однако оценить все формирующие фон слагающие вряд ли возможно. Кроме того, это динамический показатель, изменения которого определяются геофизическими, метеорологическими, климатическими и другими факторами. Пока мы далеки от установления фона канцерогенов в отдельных регионах, хотя это задача, имеющая непосредственное отношение к защите организма человека и окружающей среды от онкогенных факторов.

198/174  
Трудно дифференцировать вклад природных и техногенных источников в образование фонового уровня канцерогенов. Между тем такой анализ является показателем антропогенного загрязнения среды. Один из его способов связан с исследованием вечномёрзлых грунтов и применен для БП (глава 3). Этот канцероген обнаружен в грунтах, возраст которых превышает 2,5 млн. лет, причем его уровень очень близок к современному фоновому уровню канцерогена в почве тех районов, где техногенные загрязнения невелики. Указанный способ может быть применен для анализа других стойких канцерогенов в почве. Вполне понятно, что исследовать «нативный» природный фон в атмосфере значительно труднее, поскольку даже за сотни тысяч километров от источников техногенного загрязнения отдельные вредные вещества обнаруживаются не только в воздушной среде, но и в составе живых организмов. Это показано на примере ДДТ, некоторых других пестицидов и поллютантов.

Если трудности связаны с установлением регионального фона известных канцерогенов, то еще сложнее определить онкогенную опасность этого фона и его повреждающую способность в отношении биоценозов. Это вызвано большими различиями в чувствительности к канцерогенам у организмов, составляющих биоценозы. По-видимому, безвредные фоновые уровни должны быть не только региональными, но и индивидуальными для разных видов. Пока не изучена роль отдельных биомов в установлении фона канцерогенов в окружающей среде. Не разработаны пути направленного воздействия на биоценозы с целью усиления поглощения или деструкции канцерогенных веществ. Не изучено влияние на эти процессы экологических факторов среды, биогеохимических особенностей отдельных регионов и агрохимических мероприятий.

ADTI  
RESURS MARKAZI  
4164

Уч. ЦСР, г.р. Андижан  
Медицинский институт  
15.10.71. ТЕКА

**Самоочищение среды.** Процессы самоочищения среды от канцерогенов очень сложны и во многом не изучены. В воздушной среде ведущим механизмом самоочищения для многих канцерогенов является окислительная деградация при участии УФ-излучения, фотооксидантов и других факторов. В самоочищении почв важную роль играют микроорганизмы, беспозвоночные, растения и абиотические факторы — рН, влажность, водопроницаемость, газообмен, сорбционная способность. Способность к самоочищению от БП свойственна, например, автономным ландшафтам Южной тайги, в которых присходит кислое выщелачивание. Концентрируют БП и выводят его дерново-карбонатные почвы [153]. Показано, что БП быстрее всего разрушается в кислых почвах. В природных условиях Подмосковья для разрушения 100 мкг/кг БП, внесенного с сажой, потребовалось 15 мес, в составе нэрозина в условиях Павлодарской области через 14 мес обнаружено 15 %, а в Ферганской области через 12 мес найдено 6—12 % внесенного канцерогена [239]. Самоочищение водоемов вызвано развитием в них микрофлоры и функционированием гидробионтов (см. главу 3). Самоочищение организма животных и растений связано с различными метаболическими и физиологическими механизмами, в частности с функционированием монооксигеназных ферментных систем, содержащих цитохром Р-450.

Способность к самоочищению играет важную роль в сохранении равновесия в природе. Продукты распада (обезвреживания) одних организмов могут оказать вредное действие на другие виды, и поэтому важно исследовать самоочищение целостных экологических систем.

**Биотестирование канцерогенов.** Наряду с физико-химическими методами анализа канцерогенов, позволяющими оценить их циркуляцию, фоновый уровень, накопление, деструкцию и другие параметры, важное значение для мониторинга имеет биотестирование. Его возможности вытекают из способности канцерогенов оказывать повреждающее действие на живые организмы. Биотестирование позволяет судить о наличии или отсутствии повреждающего (бластомогенного) эффекта испытуемых факторов, а в природных условиях оно служит интегральным показателем чувствительности организмов к указанным факторам и его нередко называют биологическим мониторингом. Последний состоит из скрининга (отбора) веществ с предполагаемой бластомогенной активностью и дальнейшей проверки их бластомогенного эффекта (собственно тестирование). Скрининг получил весьма широкое распространение в связи с простотой, доступностью, экономичностью и быстротой исследований [293, 294].

Большинство тестов основано на мутагенном эффекте испытуемых соединений, однако не все мутагены оказывают бластомогенный эффект, но все канцерогены вызывают мутации, и поэтому возможно использование мутагенных тестов для обнаружения канцерогенов. Для определения генных мутаций используют

бактерии *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*, грибы, дрожжи, клетки млекопитающих. Наряду с появлением мутантов изучают повреждения хромосом, обмен сестринскими хроматидами, повреждение хроматина, доминантные летальные мутации, повреждение и репарацию ДНК и другие биологические эффекты. Собственно тестирование, позволяющее оценивать канцерогенность испытуемых соединений, подробно описано в главе 9.

До последнего времени большинство исследований проводится в лабораторных условиях, где испытывается потенциальная способность тестируемых соединений или их комплексов оказывать действие на живые организмы. Наиболее важен природный мониторинг — анализ изменений, возникающих у организмов, составляющих биоценозы. Пока исследования в этом направлении немногочисленны, хотя, как было показано, многие организмы весьма чувствительны к загрязнению среды канцерогенами и способны их аккумулировать. В качестве примеров природного мониторинга укажем на анализ опухолей и опухолеподобных образований у гидробионтов — многих видов рыб и миксин, земноводных (лягушек) и моллюсков, обитавших в водоемах, загрязненных канцерогенными веществами [174, 256]. Степень накопления канцерогенов у индикаторных организмов служит важным показателем загрязнения среды. Так, например, на основе изучения мидий установлено, что избежать накопления БП в организме гидробионтов в Черном море возможно при условии, если его концентрация не превышает 0,005 мкг/л. Дальнейшее развитие природного мониторинга очень важно для онкологической экологии, т. е. на его основе можно судить о реальной опасности циркуляции канцерогенов. Во многих случаях биологический мониторинг служит чувствительным и адекватным индикатором канцерогенного загрязнения биосферы.

#### **Использование экологических подходов для уменьшения последствий загрязнения окружающей среды канцерогенами**

Рассмотренные в книге мероприятия по защите человека и окружающей среды от канцерогенных агентов можно разделить на технологические, коммунальные и личные. Они включают своевременное обнаружение онкогенных факторов, совершенствование технологий производств (безотходные циклы, интенсификация сжигания топлива, новые способы обработки пищевых продуктов), очистные сооружения, нормирование канцерогенов, ограничения для работающих на производстве и в сельском хозяйстве, отказ от курения и других вредных привычек, использование антиканцерогенных агентов и т. д. Вместе с тем полное удаление бластомогенных факторов из окружающей среды невозможно, так как наряду с антропогенными часть их природного происхождения.

Профилактические и защитные меры могут быть связаны с использованием живых организмов.

Способность микробной флоры вызывать деградацию БП и других ПАУ используется на биохимических очистных сооружениях при деканцеризации сточных вод коксохимических предприятий [284]. Весьма вероятно, что с этой целью в ближайшее время можно будет использовать водоросли и альгобактериальные комплексы.

Промышленная ботаника в ряде случаев успешно решает задачи рекультивации площадей, пострадавших в результате развития промышленности, добычи полезных ископаемых и т. д. Развитие фитогигиены может способствовать снижению уровня «канцерогенной» нагрузки на человека и экосистемы в районе промышленных производств. Эти задачи могут решаться культивированием растений, поглощающих (но не выделяющих в окружающую среду) канцерогенные загрязнители, созданием соответствующих фитоценозов и ландшафтов, очищающих и оздоравливающих среду. Планирование, размещение промышленных предприятий и технологических процессов должно производиться с учетом их экологической опасности. Соответственно должно планироваться размещение населенных пунктов, зон отдыха, развиваться озеленение и т. д. (глава 2).

Генетика и селекция новых сортов пищевых растений должна предусматривать наряду с другими положительными качествами отсутствие способности к накоплению (повышенный распад) канцерогенных агентов.

В области сельского хозяйства вмешательство онкологов является очень важным. В книге показана онкологическая опасность, связанная с применением гербицидов (глава 6). Глобальные масштабы приобретает загрязнение окружающей среды нитратами и нитритами, которые являются предшественниками наиболее опасных канцерогенов — НС (глава 5). Источниками этих веществ служат окислы азота промышленных предприятий и другие выбросы, массовое использование азотных удобрений. В результате возрастает уровень нитратов (нитритов) в питьевой воде, овощах, фруктах, кормах сельскохозяйственных животных, учащаются случаи отравления людей и эндемические массовые отравления скота. Особенно опасно, что при этом в организме человека повышается фонд этих предшественников, что создает возможность эндогенного синтеза из них НС. Эпидемиологические исследования в эндемических районах Англии, Колумбии, Чили и других стран связывают загрязнение среды нитратами с ростом числа злокачественных новообразований у населения. Поэтому наряду с ограничением промышленных выбросов экологические мероприятия могут оказаться наиболее эффективными в профилактике канцерогенеза. В первую очередь это относится к использованию удобрений.

В СССР в 1950 г. было произведено 0,4 млн. т азотных удобрений, а в 1975 г. — 8,5 млн. т., или в 25 раз больше [306]. Про-

изводство этих удобрений в одиннадцатой пятилетке еще более возрастает. При применении больших доз азотсодержащих удобрений в пищевых растениях накапливаются не только нитраты, но и показан синтез НС [131]. Достоверно увеличивается уровень нитратов не только в кормовых травах, но и в мясе и молоке крупного рогатого скота, получавшего эти травы. Поэтому необходимо не только расчет оптимальных доз вносимых удобрений, но и агрохимический анализ возможного участия удобрений в синтезе НС [76]. Например, если их вносят в замерзшую почву, то они после оттаивания попадают с талой водой в низины и водоемы, где создается избыток нитратов. Необходимо бороться с практикой внесения в качестве удобрения нитратных солей, которые приводят к накоплению нитратов в бахчевых и других культурах. Показано, что лигнинно-минеральные удобрения уменьшают загрязнение почвы НДМА и НДЭА [176].

Необходимо предусмотреть возможность создания удобрений, в которые внесены ингибиторы синтеза НС, а также со временем отказаться от использования нитрозируемых пестицидов, создающих в почве источники НС. Рекомендации онкологов могут оказаться полезными при разработке мер по предотвращению евтрофирования водоемов. Массы гниющих водорослей образуют амины и другие нитрозируемые предшественники, а выбросы сернистого ангидрида и газообразные окислы азота подкисляют воду, что создает особо благоприятные условия для синтеза НС. Экологическими является большинство мероприятий, связанных с профилактикой микотоксикозов. Это очень важно, поскольку афлатоксины через пищевые цепи не только загрязняют продукты питания, но и обнаруживаются даже в женском молоке (глава 7), а их способность вызывать рак у человека доказана экспертами МАИР [401, v. 10].

СССР — первая страна, в которой осуществлено гигиеническое регламентирование канцерогенов. Пока оно касается БП. Благодаря исследованиям Н. Я. Янышевой, Л. М. Шабада, А. П. Ильницкого и других Министерством здравоохранения СССР в 1972—1979 гг. утверждены ПДК этого канцерогена для атмосферного воздуха населенных мест ( $0,1 \text{ мкг}/100 \text{ м}^3$ ), производственных помещений ( $15 \text{ мкг}/100 \text{ м}^3$ ), воды водоемов ( $0,005 \text{ мкг}/\text{л}$ ) и почвы ( $20 \text{ мкг}/\text{кг}$ ). Эти регламенты могут быть пересмотрены и уточнены, однако в настоящее время они играют положительную роль, способствуя ограничению техногенного загрязнения среды канцерогенными углеводородами. Примечательно, что если три первых норматива приняты без учета экологических факторов среды, то при обосновании ПДК БП в почве были учтены влияние на самоочищающую способность последней, микробиоценоз и возможность перехода канцерогена в воду и растения (глава 4).

Как указывалось, ПДК должны касаться многих канцерогенов и учитывать их повреждающее действие в отношении экосистем. Для этого необходимо учесть много факторов: физико-хи-

мические характеристики исследуемых агентов, динамику их круговорота с учетом влияния экологических факторов, видовые и метаболические особенности контактирующих с канцерогенами организмов, влияние модифицирующих факторов и др. (глава 2). Пока это задачи будущего, но решение их необходимо для охраны не только человека, но и окружающей среды.

Таким образом, онкологическая экология исследует взаимодействия между абиотическими, биотическими и антропогенными факторами, приводящими к образованию трансформирующих агентов, которые у определенных видов организмов вызывают опухоли, а у других — значительные структурные и функциональные повреждения. Возникающие нарушения и возможности их устранения рассматриваются в пределах целостных экосистем и относятся не только к человеку, но и к другим животным и растительным организмам.

В нашей стране главные задачи охраны природы законодательно закреплены постановлениями партии и правительства [158]. Сотни миллионов рублей тратятся на очистные сооружения, новые виды прогрессивной технологии, обезвреживание промышленных выбросов и другие мероприятия, препятствующие загрязнению окружающей среды вредными веществами. Однако в большинстве случаев при этом не учитывается роль онкогенных факторов, которым в предыдущие годы не придавали значения. Теперь важность этих факторов во всем мире становится очевидной, и своевременный их учет при разработке и внедрении новых технологий окажется весьма эффективным. Наоборот, мероприятия, направленные на охрану окружающей среды без учета онкогенной опасности, потребуют пересмотра и дополнений, а следовательно, больших дополнительных финансовых затрат. Социально-экономический эффект онкоэкологии связан со снижением заболеваемости населения.

Таким образом, онкоэкология не только фундаментальная дисциплина, тесно связанная с развитием биологических, химических наук, медицины и наук о Земле, но имеет важное прикладное значение. Включение ее в число других экологических дисциплин сделает более эффективными мероприятия по преобразованию и охране природы, защите от вредных последствий антропогенных воздействий и профилактике канцерогенеза.

## ХИМИЧЕСКИЕ ТРАНСФОРМИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ В РАСТИТЕЛЬНЫХ СООБЩЕСТВАХ

Индивидуальное и историческое развитие растений во многом зависят от химических элементов и их соединений, содержащихся в среде обитания, — в атмосфере, почве (особенно в гумусосфере) и в гидросфере. Биологическая активность, безусловно, присуща любым химическим элементам и соединениям, ее проявление зависит от особенностей их строения, физических свойств, концентрации, календарного срока воздействия на протяжении онтогенеза, критического периода последнего, длительности воздействия и от экологических условий.

В связи с увеличивающимся загрязнением фитосферы, связанным с хозяйственной деятельностью человека [217], возникает необходимость сравнения по направленности биологического действия элементов и соединений — химических загрязнителей, оказывающихся в атмосферном воздухе, природных и сточных водах и в почве. В результате сравнения могут быть установлены зависимости биологической активности загрязнителей от их химических и физических свойств, определены типы воздействия на растения и ответные реакции последних, а также выявлены элементы и соединения, способные видоизменить индивидуальное развитие, генетическую конституцию и историческую судьбу растений.

Многие химические элементы и их соединения обладают сходным биологическим действием, что дает возможность объединить их по характеру вызываемых последствий. Одни и те же соединения нередко могут быть отнесены к нескольким категориям, роль которых в онтогенезе, эволюции растений и судьбе растительного мира неодинакова. Наиболее существенны те из них, которые не только нарушают онтогенез, вегетативное и половое воспроизведение, но и вызывают изменения в популяциях.

Среди элементов и соединений, характеризующихся такой способностью, особенно опасны для растений так называемые химические трансформирующие соединения, или химические трансформеры [207—211], оказывающие многостороннее повреждающее воздействие и на представителей иных классов организмов.

Представление о химических трансформирующих соединениях (химических трансформерах) — результат сравнения сущности патологических явлений, возникающих у различных живых организмов — представителей бактерий и цианей, грибов, низших и высших растений, одно- и многоклеточных животных после химическо-



го воздействия, оцениваемого ранее как бластомогенное. Сравнения показали, что бластомогенность — лишь одно из свойств соединений, обозначаемых как бластомогены (канцерогены). Помимо бластомогенеза — образования злокачественных и (или) доброкачественных опухолей — упомянутые соединения способны вызывать генные, хромосомные и геномные мутации (в том числе соматические), тератогенез (в том числе и трансплацентарный), ингибирование или же стимуляцию роста, тканевой дифференциации, клеточного обновления и регенерации, гибель эмбрионов и смертность в начальные сроки постэмбрионального развития, ускорение старения и наступления гериатрических явлений, нарушения в развитии гамет и в выраженности признаков пола, ослабление репродуктивной активности и дисфункцию иммунологических барьеров, отравление, локальные некрозы и некробиоз, аллергические реакции, ухудшение памяти и изменения поведения и проявления эффекта группы.

Подобное многообразие патологических явлений служит обоснованием целесообразности обозначить вызывающие их соединения как трансформирующие (поскольку в результате их воздействия имеет место преобразование не только фенотипа, но и генотипа пораженных организмов).

Трансформирующие соединения — одни из наиболее действенных агентов, влияющих на естественные процессы, осуществляющиеся в биосфере. При определенных условиях и соотношении они изменяют химические, физические и механические свойства атмосферного воздуха, природных вод и почв, ухудшая их качество как среды обитания [218]. К трансформирующим принадлежат соединения кобальта, никеля, бериллия, кадмия, цинка, ртути, свинца, хрома, тория, урана, мышьяка, селена, серебра (т. е. и элементов с переменной валентностью), нуклиды, асбесты, ПАУ, НС, циклические амины, карбаматы, производные мочевины и индола, афлатоксины, некоторые микогенные и фитогенные алкалоиды и органические кислоты и др. Установление значения химических трансформирующих соединений для растений, растительных сообществ и фитосферы в целом — многосторонняя научная проблема, в равной мере связанная с циклом химических и биологических наук, а также наук о Земле.

#### **Рассеяние химических трансформирующих соединений в фитосфере**

Воздействие химических трансформирующих соединений на растения осуществляется в результате загрязнения ими атмосферного воздуха, почв и грунтов, атмосферных, почвенных, грунтовых и подземных вод, вод водоемов и водотоков, а также самих растений. Химическое загрязнение растений может быть наружным (поверхностным), внутренним или же смешанным [217], причем в любой форме оно может привести к возникновению патологических явлений.

Многообразие трансформирующих соединений, загрязняющих растения и фитосферу, может быть объединено в четыре категории — возникших до появления жизни на Земле, образовавшихся до времени формирования фитосферы, зависящих от функционирования растений и фитосферы в целом и связанных с хозяйственной деятельностью человека.

В среде обитания растений возникают ореолы рассеяния трансформирующих соединений, площадь которых зависит от индивидуальных особенностей последних (в первую очередь от их реакционной способности, водорастворимости, адгезионной активности и участия в образовании комплексов), а также от локальных характеристик биогеохимических циклов, направленности и динамики миграционных потоков и атмосферного переноса, а также от естественных процессов химической деструкции.

Наиболее опасно для фитосферы возникновение ореолов рассеяния трансформирующих соединений, которые искусственно синтезированы и в связи с этим не влияли на растения в течение их эволюционной истории (патогенное воздействие которых на растения не ограничивается или же лишь незначительно ограничивается защитными системами), а также трансформирующих соединений, возникающих в среде обитания и в организмах при вовлечении ксенобиотиков в процессы метаболизма [213, 214, 218].

Причины и условия возникновения ореолов рассеяния трансформирующих соединений достаточно многообразны. Сравнения показывают, что ореолы рассеяния могут быть объединены в 23 типа [207, 217].

1. Ореолы рассеяния космохимического происхождения. К химическим трансформерам, образующим эти ореолы, принадлежат полициклические ароматические углеводороды, компоненты углистых хондритов, кобальт, хром, селен, никель и железо, компоненты многих метеоритов, радиоизотопы атмосферного происхождения (например,  $^{32}\text{P}$ ), индол (содержащийся, например, в лунных породах) и т. д. [29]. Хром, железо и никель обнаружены в уреилитах Duarig и Goalpara, БП и бенз(е)пирен выделены из углистого хондрита Cold Bokkeveld и т. д. Существенно обнаружение в лунных породах индола [29] — предшественника эндогенных бластомогенных соединений и участника гормональных медиаторных процессов.

2. Ореолы рассеяния, обусловленные естественными геохимическими процессами. Их возникновение связано с металлогенией, миграцией флюидов, с образованием керогена, а также месторождений нефти, газа, углей и торфа, с изменениями неорганических и органических соединений в коре выветривания и концентрацией их в осадочных породах и т. д. К химическим трансформерам, характеризующимся ореолами рассеяния рассматриваемого типа, принадлежат соединения мышьяка, хрома, никеля, кобальта, бериллия, кадмия, цинка, селена, асбесты и ПАУ [245]. Упомянутые ореолы рассеяния свойственны также изотопам Th, Ce, Rb, Sr и других элементов.

3. Ореолы рассеяния, возникающие в результате вулканической деятельности. К химическим трансформерам вулканического происхождения, в том числе и связанным с деятельностью геотермальных источников, принадлежат элементы с переменной валентностью, а также ПАУ (см. главы 3, 4). Установлено, например [126, 246], что при гидротермальном минералогенезе образуются БП и иные ПАУ, которые могут быть индикаторами условий осуществления этого процесса.

4. Ореолы рассеяния литолитического происхождения, зависящие от геохимической деятельности микроорганизмов — хемолитотрофов и в первую очередь от бактерий. Благодаря литотрофности микроорганизмов и в результате разрушения ими горных пород и минералов в среде обитания растений увеличивается содержание кадмия, кобальта, мышьяка, никеля, селена, урана, цинка и других элементов, соединения которых характеризуются трансформирующей активностью.

5. Ореолы рассеяния, обусловленные химическими процессами, осуществляющимися в естественных почвах (в том числе и в связи с деятельностью микроорганизмов). К этому типу относятся ореолы рассеяния марганца, мышьяка и многих других элементов, производных индола и мочевины и т. д. Актуальная проблема — установление значения элементарных почвенных, в том числе почвенно-биологических процессов в обогащении среды обитания химическими трансформерами. К ним принадлежат процессы разложения растительного опада, образование гумуса и его микробиологический распад, деструкция минералов почвообразующих пород почвенными микроорганизмами, а также микробиогенное образование минералов [5].

6. Ореолы рассеяния, связанные с применением химических средств в сельском, лесном и рыбном хозяйстве, в зеленом строительстве, а также при закреплении почв, грунтов и песков [214]. В результате применения удобрений, пестицидов, дефолиантов, гаметоцидов, антитранспирантов, ретардантов, противоэрозионных пленок и других химических средств, загрязненных химическими трансформерами и способных к их образованию при контакте друг с другом, увеличивается их содержание в среде обитания растений. Подтверждение сказанного — загрязнение почвы БП при применении нэрозина, уменьшающего ветровую эрозию, используемого для защиты газонепроводов и борьбы со снежной плесенью озимых и изготавливаемого из сланцевой смолы полукоксования в результате термического разложения горючего сланца при температуре до 550 °С [109, 236]. К ореолам рассматриваемого типа принадлежат и ореолы НС, синтезирующихся в почвенных условиях при контакте нитридов и пестицидов (см. главу 5).

7. Ореолы рассеяния, возникающие в результате лесных и степных пожаров, на полях сельскохозяйственных растений, а также горения торфа и каустобиолитов. В процессе сгорания живых и отмерших растительных тканей (в особенности древесины), а также сгорания угля, нефти, горючих сланцев и углеводородных

газов среда обитания растений обогащается многими элементами, а также ПАУ. Важнейший механизм их образования и высвобождения — термическое разложение (пиролиз). Возникновение БП при пиролизе лигнина и целлюлозы осевых органов растений, в частности ели европейской, установлено при специальных исследованиях [124]. Пожары — одно из наиболее распространенных бедствий. В связи с этим пиролиз принадлежит к числу наиболее важных причин загрязнения среды обитания растений химическими трансформерами.

8. Ореолы рассеяния фитогенного происхождения. Как известно, низшие и высшие растения способны к синтезу представителей многих классов природных соединений, исследование которых существенно для установления родственных отношений между растениями отдельных систематических групп и закономерностей биогенеза, для различных целей сравнительной гигиены, санитарии, защиты растений, медицины, пищевой, фармацевтической и других отраслей промышленности.

Способность растений к синтезу химических трансформеров была установлена и осознана лишь в сравнительно недавнее время, причем оказалось, что трансформирующая активность свойственна представителям различных классов соединений, синтезируемых растениями при нормальном развитии и его нарушениях. Например, клинически и экспериментально доказана индукция бластомогенеза соединениями, синтезируемыми папоротником-орляком (*Pteridium aquilinum*), по-видимому, с участием кверцетина, шикимовой кислоты и некоторых других соединений [173, 351, 470, 550]. По наблюдениям в США, Новой Зеландии, Японии, Канаде и в других странах, эти соединения вызывают рак мочевого пузыря у коров, саркомы у крыс, генерализованную лимфосаркому и аденокарциному легких у мышей [173, 349, 351]. Бластомогенная активность установлена у жидких циклопропаноидных кислот, синтезируемых *Gossypium hirsutum* и некоторыми другими мальвовыми [507]; у гликозида циказина, образующегося в плодах *Cucurbita cirinalis* [427]; у сафрола, изосафрола и дигидросафрола, содержащихся в маслах *Sassafras* и других растений [401, с. 1]; у пирролизидиновых алкалоидов, к синтезу которых способны растения многих видов, и т. д.

Важнейшее значение приобретает анализ условий и путей синтеза в растениях НС, происходящего с участием нитратов и нитритов, аминов и некоторых пестицидов (глава 5), ПАУ, и в частности БП (глава 4). Сведения о появлении ПАУ в растительных тканях и об увеличении их содержания в процессе роста и развития растений недостаточны для утверждения о способности растительных клеток к их синтезу. Необходимы данные о цепи предшественников, последовательности синтеза и его химическом механизме, о регулирующих синтез ферментах и т. д.

Исследование способности растений к синтезу соединений, обладающих бластомогенной активностью, существенно в связи с проблемой эндогенных бластомогенных соединений и их роли в

бластомогенезе. К категории эндогенных бластомогенов принадлежат эстрон, эстрадиол, эквилин, эквиленин, холестерин, индол, триптофан и его некоторые метаболиты, *p*-оксибензилмолочная кислота — метаболит тирозина и др. [189, 263]. Как известно, для нормального развития и функционирования растений большое значение имеют триптофан, индол-Зил-уксусная кислота, тирозин и шикимовая кислота, принимающие участие также при осуществлении у растений патологического роста и характеризующиеся бластомогенной активностью по отношению к животным организмам. Следует отметить, что растениями синтезируются и стероидные эстрогены, в частности эстрон и эстриол. Таким образом, проблема эндогенных бластомогенных соединений имеет общебиологическое значение.

Вместе с тем установлено, что соединения, которые принадлежат к категории эндогенных бластомогенов, содержатся и вне организмов. В тяжелых газойлях обнаружен индол, в геологически молодых осадках — стероиды, в геологически более древних осадках — холестан и копростан — биологические геохронологические метки, образовавшиеся, по-видимому, при восстановлении стероидов в природных условиях, в частности при «геологическом» восстановлении холестерина. Стероиды сравнительно устойчивы, что и способствует их сохранению как в исходной форме, так и в виде продуктов превращения вне живых организмов на протяжении весьма длительного исторического времени. Таким образом, эндогенные бластомогенные соединения оказываются вовлеченными в биогеохимические циклы. Эндогенные бластомогенные соединения, синтезируемые растениями, явились одними из первых бластомогенов, с которыми мог возникнуть контакт у животных организмов. Важно отметить, что соединения растительного происхождения во многих случаях оказались и необходимым звеном в синтезе эндогенных бластомогенных соединений в животном организме. Растительное питание животных, таким образом, служит одной из первичных причин исторического возникновения бластомогенеза. О его этиологической роли свидетельствует, в частности, бластомогенная и иная активность кумарина, синтезируемого *Asperula*, *Melilotus* и рядом других растений; кемпферола и кверцетина, широко распространенных в высших растениях; пирролизидиновых алкалоидов [401, с. 10] — гидроксисенкиркина и монокроталина, синтезируемых *Crotalaria*; изатидина, якобина и ретрорсина, синтезируемых *Senecio*; лазиокарпина, синтезируемого *Heliotropium*; ридделлина, синтезируемого *Crotalaria* и *Senecio*; сенецифиллина и сенкиркина, синтезируемых *Crotalaria* и многими *Seneciopeae*, и т. д.

9. Ореолы рассеяния микогенного происхождения. Одни из наиболее активных химических трансформеров — афлатоксины, стеригматоцистин, охратоксин А, патулин и некоторые другие продуценты грибов, развивающихся на зерновках возделываемых злаков и плодах других растений при нарушении регламента их хранения. Повсеместное выращивание зерновых и зернобобовых и

широкое распространение складов, предназначенных для сохранения их урожая, а также предприятий по переработке последнего привели к появлению микогенных химических трансформеров в окружающей среде.

В особенности экологически опасно загрязнение афлатоксинами — продуктами *Aspergillus flavus*, *A. rubeus*, *A. niger*, *A. wentii*, *A. parasiticus*, а также *Penicillium rubrum* и *Rhizopus* spp. Эти данные рассмотрены также в главе 7.

10. Ореолы рассеяния зоогенного происхождения. Сведения о загрязнении окружающей среды химическими трансформерами, синтезируемыми животными, крайне ограничены. Пример таких соединений — кантаридин, синтезируемый *Cantharis vesicatoria*, а также гормоны пола.

11. Ореолы рассеяния симбиогенного происхождения. Во многих случаях одно из проявлений симбиоза — синтез физиологически активных соединений, участвующих в регуляции взаимоотношений организмов (симбиотических партнеров). Исследование экологической роли химических продуктов симбиоза — актуальная и многосторонняя проблема.

12. Ореолы рассеяния танатогенного происхождения, возникающие при отмирании и разложении организмов или же их частей. В процессе отмирания и последующего разложения клеток и тканей в окружающую среду попадают представители многих классов природных соединений, участвующих в осуществлении биогеохимических циклов. Длительность их сохранения вне организма зависит от свойственной им реакционной способности, стойкости к окислению и т. д. Среди химических продуктов, высвобождающихся при распаде, имеются и химические трансформеры — соединения элементов с переменной валентностью, амины, танины, половые гормоны и т. д. (галловая кислота может оказаться причиной возникновения гепатом у грызунов, многосторонней трансформирующей активностью характеризуются тестостерон, эстрон, прогестерон и т. д.).

Следует отметить возможность синтеза химических трансформеров с участием соединений, высвободившихся и образовавшихся в процессе разложения и распада. Стероиды и изопреноиды, например, дают начало ароматическим углеводородам осадочных пород, каротиноиды — ароматическим углеводородам нефти и т. д.

13. Ореолы рассеяния, обусловленные жизнедеятельностью и бытовой деятельностью человека (собственно антропогенные). Их возникновение связано с накоплением и использованием различных отходов и отходов (в том числе кухонных и санитарно-гигиенических вод, фекальных масс и др.), в которых содержатся окислы элементов с переменной валентностью, индолы, амины, разнообразные химические средства, обладающие трансформирующей активностью, нитраты, нитриты и т. д.

14. Ореолы рассеяния техногенного происхождения. Их возникновение — результат недостаточной технологической обоснованности промышленного производства и строительства, ограни-

ченного использования мало- и безотходных технологий, замкнутого водооборота и воздухообмена, вследствие неполной дезактивации экологически опасных химических загрязнителей.

Важнейшая задача — сравнительная оценка различных производств по их способности к загрязнению атмосферного воздуха, природных вод и почв химическими трансформерами. Факт загрязнения последними природной среды в результате хозяйственной деятельности человека, как известно, многократно подтвержден и обсуждается в последующих главах книги.

Загрязнение фитоценозов и биосферы в целом химическими трансформерами должно быть, безусловно, проанализировано в аспекте глобальной экологии. Вместе с тем сведения о каждом из производств как источнике химических трансформеров, о роли городских выбросов и отходов в динамике их содержания, о влиянии измененного человеком экологического режима на тех или иных территориях (например, при гидро- и горнотехническом строительстве, разрушении почвенного покрова и рекультивации земель, возникновении процесса эвтрофикации, при создании монокультур растений и т. д.) на их превращение в природе фрагментарны или же отсутствуют. Система необходимых представлений об общих и сравнительных закономерностях биогеохимических циклов химических трансформеров еще не создана. Лишь в отношении добычи и переработки каустобиолитов, черной и цветной металлургии, горнодобывающей, пищевой, фармацевтической и химической промышленности установлено, что они имеют важное значение в загрязнении фитосферы химическими трансформирующими соединениями.

Сравнение перечисленных отраслей промышленности по разнообразию и числу технологических процессов, при которых происходит образование и высвобождение химических трансформеров, приводит к выводу, что промышленность группы «А» (производство средств производства), как и транспорт, — источники главным образом ароматических полициклических углеводородов, оксидов элементов и асбестов.

Химические, микробиологические и пищевые производства промышленности группы «А» и пищевая промышленность, относящаяся к группе «Б» (производство средств потребления), одновременно оказываются источниками химических трансформеров других классов — НС, ароматических аминов, аминокислот, соединений, флюоренов, карбаматов и др. Возникает, следовательно, важнейшая проблема сравнительной оценки каждого технологического процесса, каждого производства по их экологической опасности. Лишь в этом случае, во-первых, возможно достаточно точное дифференциальное определение роли промышленности различных отраслей в загрязнении фитосферы химическими трансформерами; во-вторых, перспективны обоснование принципов и разработка методик, соответствующих гео- и фитогигиенических мероприятий [213, 218] и, в-третьих, реальны прогнозирование и долгосрочное планирование производства с учетом естественного содержа-

ния химических трансформеров в окружающей среде, что все еще не принимается во внимание.

Необходимо подчеркнуть, что вне зависимости от хозяйственной деятельности человека фитосфера и биосфера в целом гетерогенны по разнообразию и содержанию химических трансформеров природного происхождения. Это важно учитывать при определении специализации, мест и размеров вновь создаваемых промышленных предприятий. Может возникнуть опасность увеличения локального содержания химических трансформеров, которые образуются и высвобождаются не только в процессе производства (в частности, полициклических ароматических углеводородов и элементов с переменной валентностью), но могут иметь и естественное происхождение. Реальна опасность, далее, синтеза в окружающей среде химических трансформеров (например, НС) с использованием предшественников, содержащихся в атмосферном воздухе, природных водах и почве вне зависимости от хозяйственной деятельности человека, а также попадающих в них в результате функционирования промышленных предприятий.

Самостоятельное значение имеет определение направленности влияния на разнообразие и содержание в фитосфере химических трансформеров процессов электрификации, комплексной механизации, автоматизации и химизации производства, на которых основан прогресс в промышленности. В особенности важен анализ этих процессов с точки зрения их возможной роли в химическом загрязнении окружающей среды в связи с быстрым и значительным увеличением промышленного (в том числе и агропромышленного) потенциала восточных районов СССР и Нечерноземной зоны РСФСР. Индустриализация сельского хозяйства и создание агропромышленных комплексов (экономически более прогрессивной сельскохозяйственной организации) увеличивают разнообразие и число энергопроизводственных циклов, что указывает на возрастающую актуальность оценки значения техногенного источника загрязнения биосферы химическими трансформерами.

Существенно, что содержание химических трансформеров в фитосфере может увеличиваться не только в результате попадания в нее выбросов и отходов. Важнейшая причина такого увеличения — применение разнообразных химических препаративных средств, некоторые из компонентов которых оказываются предшественниками синтеза упомянутых соединений, осуществляющегося в окружающей среде и в организмах. Например, нитраты и нитриты, из которых образуются НС (глава 5).

15. Ореолы рассеяния, образуемые выбросами двигателей наземного, водного и воздушного транспорта. В составе этих выбросов содержатся как полициклические ароматические углеводороды, в частности БП, так и марганец, цинк, кадмий, никель и другие элементы, соединения которых характеризуются трансформирующей активностью. В связи с так называемым транспортным взрывом, распространившимся на все страны мира, значение для фитосферы ореолов рассеяния химических трансформеров — вы-



бросов работающих двигателей — становится особенно значительным.

16. Ореолы рассеяния, возникающие при перемещении сырьевых ресурсов (в том числе каустобиолитов и руд) и промышленных полупродуктов и продуктов с помощью транспортных средств и трубопроводов. Упомянутые перемещения, имеющие как трансрегиональную, так и транс- и интерконтинентальную протяженность, приобрели в настоящее время значение техногенных потоков рассеяния веществ, т. е. потоков химических трансформеров (в первую очередь соединений элементов с переменной валентностью, ПАУ, производных мочевины и индола, афлатоксинов и т. д.).

17. Ореолы рассеяния, образующиеся при добыче полезных ископаемых. Добыча рудных и нерудных ископаемых, в том числе и каустобиолитов, — действенная причина возникновения ореолов рассеяния ПАУ, отдельных элементов и нуклидов, обладающих трансформирующей активностью. Обуславливают этот процесс, во-первых, неполнота переработки добытых ископаемых и их утилизация; во-вторых, наличие в их составе неиспользуемых соединений, являющихся химическими трансформерами; в-третьих, своего рода «открытие ворот» для миграции флюидов (в том числе вертикальной диффузии углеводородов), содержащих химические трансформеры, при воздействии на недра.

География мест добычи полезных ископаемых оказывается одной из наиболее действенных причин региональных отличий фитосферы по количественному и качественному содержанию химических трансформеров.

18. Ореолы рассеяния, образующиеся в результате создания складов отходов химических, горнорудных, металлургических и иных предприятий. В подобных отходах нередко содержатся многие соединения с трансформирующей активностью. Переработка отходов и их уничтожение, в частности термическое, также приводят к загрязнению фитосферы химическими трансформерами, в первую очередь отдельными ПАУ, оксидами и т. д.

19. Ореолы рассеяния седиментационного происхождения. Осадки различного происхождения накапливают и содержат многие как естественные, так и искусственно синтезированные трансформирующие соединения. В особенности разнообразно их содержание в осадках, образованных космическим веществом, мигрирующих с действующих вулканов и включающих металлы, а также загрязняемых отходами. Источником распространения трансформирующих соединений могут быть осадки всех основных категорий — хемогенные, органогенные, терригенные, перикластические и остаточные.

Следует отметить [159], что во многих палео- и кайнозойских породах содержание углеводородов больше, чем в современных морских осадках, где ароматические углеводороды обнаруживаются даже на глубине более 1—2 м. В органогенных породах имеет место концентрация катионов урана и других металлов, соедине-

ния которых обладают трансформирующей активностью (чему способствуют гуминовые вещества).

20. Ореолы рассеяния, возникающие в результате функционирования энергетических систем и передачи электрической энергии. Причина их возникновения — электрохимические процессы, анализ экологического значения которых существен в связи с большой протяженностью линий электропередач и созданием во многих государствах единых систем производства и территориального перераспределения электрической энергии.

21. Ореолы рассеяния, возникающие при химической индукции выпадения осадков. Такая индукция, осуществляемая с помощью соединений серебра (обладающих собственной трансформирующей активностью), приводит к увеличению выпадения на земную поверхность химических загрязнителей (захватываемых водяными каплями) и способствует растворению и диффузии трансформирующихся соединений, содержащихся в почвах, грунтах и в листьях.

22. Ореолы рассеяния, возникающие при несоблюдении регламента ядерных реакций. Как установлено [77], при использовании ядерной энергии образуются изотопы Zr, Mo, U, Np, Mn, Y, Rh, W, Re, Na, Sr, Sc, Co, Zn, Eu, Cs, Ta, Ba, J, Nb, Ag, Fe, Sb, Te и других элементов, которые могут попадать в окружающую среду. Многие из радиоактивных изотопов, в частности  $^{238}\text{U}$ ,  $^{237}\text{U}$ ,  $^{226}\text{Ra}$ ,  $^{232}\text{Th}$ ,  $^{228}\text{Th}$ ,  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{90}\text{Sr}$ ,  $^{45}\text{Ca}$ ,  $^{140}\text{Ba}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{60}\text{Cs}$ ,  $^{137}\text{Ce}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{91}\text{Y}$ ,  $^{144}\text{Ce}$ ,  $^{147}\text{Pm}$ ,  $^{106}\text{Ru}$ ,  $^{239}\text{Pu}$ ,  $^{131}\text{I}$ , обладают трансформирующей активностью [231].

23. Ореолы рассеяния, возникающие в результате военных действий и диверсионных актов. Химические трансформирующие соединения могут быть использованы в различных военных и диверсионных целях, в том числе и в целях экоцида. Их целенаправленный перенос возможен с помощью летательных аппаратов, в газовых потоках из высотных дымовых труб, в естественных и искусственных воздушных и водных течениях. Реально занесение их в составе удобрений, пестицидов и иных препаратов, используемых в сельском, лесном и рыбном хозяйстве. Искусственное загрязнение фитосферы может быть осуществлено на основе использования химических трансформирующих соединений, устойчивых к воздействию ферментов, атмосферного кислорода, озона и УФ-лучей. При таком загрязнении инкорпорирование химических трансформирующих соединений и их включение в пищевые цепи оказывается многолетним, что может повлечь за собой непредсказуемое возникновение как ненаследственных, так и наследственных патологических явлений у организмов. Подтверждения сказанного достаточно многочисленны. К их числу принадлежат многолетние последствия применения препаратов диоксинов, 3, 4, 5-Т и т. д. [282].

Изложенное убеждает, что разнообразие ореолов рассеяния химических трансформирующих соединений, как и причин их возникновения, достаточно велико. Контаминационная активность источников трансформирующих соединений неодинакова, вследствие чего загрязнение фитосферы обуславливается их различным соче-

танием друг с другом. В связи с этим целесообразно объединить типы ореолов рассеяния в три основные категории — теллогенных (зависимых от своеобразия естественных процессов и осуществляющихся в географической оболочке Земли вне зависимости от хозяйственной деятельности человека), космогенных (обусловленных космическими процессами — возникновением метеоритных потоков, выпадением космического вещества и т. д.) и в широком смысле антропогенных (связанных с хозяйственной деятельностью человека и возникновением техносферы). Актуальная проблема — сравнительная оценка ореолов рассеяния каждой из этих категорий в загрязнении химическими трансформирующими соединениями растений отдельных систематических групп и жизненных форм (в первую очередь доминантов и экологических индикаторов); фитоценозов (играющих важнейшую роль в сложении растительного покрова), а также ландшафтов, в особенности имеющих основное значение в формировании ландшафтных зон (в том числе и ландшафтов районов орошаемого и неорошаемого земледелия, а также пастбищных, лесохозяйственных, горнопромышленных, придорожных, селитебных, рекреационных и других искусственно созданных ландшафтов). Большое значение имеют сведения о значении упомянутых растений, фитоценозов и ландшафтов в самоочищении фитосферы, в ее оздоровлении. Вместе с тем несмотря на постоянное осуществление в растительном мире процессов контаминации и деконтаминации, представление о них и об их патогенных последствиях лишь начинает создаваться [136, 150, 207, 210—214, 217, 218, 223—226, 246, 262].

Сведения о химическом загрязнении растений цинком, селеном, хромом и другими элементами используются в основном лишь в целях биогеохимической индикации рудных месторождений. Вместе с тем они весьма существенны в фитогигиеническом аспекте, причем при анализе как естественных, так и искусственных растительных сообществ — важнейшей основы селитебных ландшафтов. Последние приобретают все большее значение в жизни человека. Однако содержание в их среде химических загрязнителей, в том числе и с трансформирующей активностью, большей частью весьма велико. В связи с этим возникает необходимость осуществления агрохимического, гидрохимического и аэрохимического районирования по содержанию трансформирующих соединений и выявления палеобиогеохимических и биогеохимических провинций, характеризующихся их повышенным накоплением, а следовательно, и интенсивным воздействием на организм. Биогеохимические провинции [33] — особые территории поверхности Земли, отличающиеся по содержанию химических элементов и их соединений и по сущности изменений, вызываемых ими как у растительных, так и у животных организмов. В результате хозяйственной деятельности человека происходит смещение границ биогеохимических провинций и наблюдается тенденция к изменению биогеохимического районирования. Важнейшие причины последней — появление так называемого мирового потока ксенобиотиков и откло-

нение биогеохимических циклов ряда элементов на отдельных территориях, взаимосвязанные с нарушениями динамики естественных ореолов рассеяния (космогенных и теллогенных) и возникновением ореолов рассеяния искусственно синтезированных соединений, в том числе и обладающих трансформирующей активностью (антропогенных).

Многообразие ореолов рассеяния химических трансформирующих соединений, различия источников и путей их образования, множественность их сочетаний друг с другом и разносторонность последствий, вызываемых ими у растительных организмов, фитоценозов и у фитосферы в целом — свидетельство актуальности создания единой системы биогеохимических и экологических представлений. Однако создание такой системы представлений, в комплексе учитывающей сведения как многих наук о живом, так и наук о Земле, — многоаспектная проблема, требующая установления специальных закономерностей. Важнейшие из них:

закономерности биогеохимических циклов наиболее распространенных трансформирующих соединений и предшественников их синтеза, например индивидуальных трансформирующих соединений, исследуемых в биогеохимическом отношении (БП и др.);

закономерности влияния наиболее распространенных трансформирующих соединений на метаболизм в отдельных геосистемах, имеющий значение одной из наиболее информативных характеристик последних;

закономерности «поведения» наиболее распространенных трансформирующих соединений в основных фациях (геохимические процессы, в пределах которых могут оказывать потенцирующее влияние);

закономерности зависимости географического распространения трансформирующих соединений от рядов зональности рудных элементов, имеющих определенные исторические направления развития;

закономерности влияния процессов миграции флюидов и пространственного перераспределения жидких каустобиолитов на количественную динамику и распространение химических трансформирующих соединений;

закономерности временного и пространственного соотношения ореолов рассеяния химических трансформирующих соединений, зависящих от человеческой деятельности, с первичными (магматическими и постмагматическими) и вторичными (литохимическими) ореолами рассеяния, в том числе остаточными;

закономерности влияния на растения естественных ореолов рассеяния химических трансформирующих соединений (в том числе погребенных) и ореолов рассеяния химических трансформирующих соединений, связанных с хозяйственной деятельностью человека;

закономерности функционирования геохимических барьеров, ограничивающих распространение химических трансформирующих соединений за пределы ореолов рассеяния;

закономерности концентрирования химических трансформирующих соединений в органическом веществе всех категорий, обуславливающего в значительной степени дозовые зависимости их повреждающего действия и имеющего значение в этиологии геохимических эндемий;

закономерности высвобождения и распространения химических трансформирующих соединений в зависимости от биологического выветривания, осуществляющегося и с участием растений;

закономерности биологического фракционирования изотопов с трансформирующей активностью;

закономерности, характеризующие сравнительную способность элементов с трансформирующей активностью (катионогенных, анионогенных и комплексообразователей) к высвобождению и распространению;

закономерности образования и количественной динамики в окружающей среде водорастворимых форм элементов с трансформирующей активностью, в том числе и динамики их содержания в капиллярной влаге;

закономерности изменения валентности элементов с трансформирующей активностью в окружающей среде и в организмах в связи с зависимостью от валентности элементов сущности и активности их повреждающего действия.

Установление перечисленных закономерностей не ограничивает пределы знания, необходимого для создания системы представлений о причинах и условиях нахождения химических трансформирующих соединений в фитосфере. Оно свидетельствует, что создание такой системы — пограничная и вместе с тем фундаментальная научная проблема.

#### **Загрязнение растений химическими трансформирующими соединениями и возможности его регуляции**

Загрязнение растений химическими трансформирующими соединениями может быть внешним, внутренним и смешанным. Внешнее загрязнение в основном возникает в тех случаях, когда источник загрязнения — атмосферный воздух. Внутреннее загрязнение преимущественно наблюдается при загрязнении природных вод и почв, а также при нарушении у растений метаболических процессов. Смешанное загрязнение обуславливается как первой, так и второй причиной или происходит в результате их сочетания [217]. Вне зависимости от загрязнения поверхностных или внутренних тканей растений у последних в результате химического поражения возникают патологические явления различной тяжести. Для их оценки и сравнения друг с другом важны сведения о нормировании (стандартизации) загрязнения, причем в первую очередь загрязнения соединениями с трансформирующей активностью. В особенности существенны сведения о предельно допустимых концентрациях этих соединений и закономерностях и коэффи-

циентах их накопления в растениях [207], причем очевидно, что полное их удаление из окружающей среды невозможно. Во-первых, как было отмечено выше, многие трансформирующие соединения (в частности, соединения селена, никеля, цинка, хрома, мышьяка, бериллия, урана и тория, полициклические ароматические углеводороды и т. д.) имеют природное происхождение и постоянно присутствуют в биосфере. Во-вторых, загрязнение последней трансформирующими соединениями и предшественниками их синтеза происходит и в связи с хозяйственной деятельностью человека в результате ограниченности малоотходных и безотходных технологических циклов и производств. Лишь в отношении некоторых из трансформирующих соединений может быть поставлен и в известной мере положительно решен вопрос о предотвращении или уменьшении их попадания в биосферу. К этой группе принадлежат соединения, образующиеся в зерне при развитии в нем микроорганизмов (в частности, афлатоксины); соединения (например, НС и ПАУ), оказывающиеся в пищевых продуктах в связи с несовершенством технологии их изготовления и обработки (глава 7), а также соединения, применение которых начинается и биологическая активность которых полностью не исследована.

Установление предельно допустимых концентраций химических трансформеров — крайне трудная задача. На величину предельно допустимых концентраций химических трансформеров оказывают влияние: химические и физические характеристики последних; динамика их содержания в окружающей среде (в среде обитания растений); зависимость их концентрации и интенсивности повреждающего воздействия от экологических условий (в первую очередь от температуры, влажности, освещения, солнечной инсоляции и рН, а также от наличия в окружающей среде растворителей); видовые отличия контактирующих с ними организмов; специфика реакции на их воздействие на тканевом и органном этапах организации; своеобразие реакции на их воздействие в зависимости от критических периодов онтогенеза и от возраста; аддитивное, антагонистическое и синергическое или иное их взаимодействие друг с другом; длительность и повторность воздействия.

Следует отметить, что систематическая принадлежность организмов, которые могут быть потенциально поражены, а также их видовые особенности в основном не учитываются при гигиенических, токсикологических и многих других исследованиях. В особенности же существен такой учет, если патогенные агенты — соединения с трансформирующей активностью.

Обоснования нормирования содержания соединений с трансформирующей активностью в окружающей среде разнообразны.

По-видимому, недостаточно обоснован принцип установления так называемого природного фона химических загрязнителей (в том числе и трансформирующих) — естественного содержания каждого из них в окружающей среде. Экологическая зависимость различия организмов по их способности к дезактивации трансформирующих соединений и к патологической реакции на их воздей-

ствие оправдывает вывод о том, что определение природного фона и его количественная оценка должны быть неоднозначны в различных частях ареала организмов каждого вида. Лишь на ограниченных территориях количественные характеристики природного фона могут быть приняты одними и теми же. Высказывалось мнение [10], что в крупных городах в качестве фоновой может быть принята средняя концентрация, характерная для того или иного городского района. Для химических канцерогенов неорганической природы (соединений мышьяка, селена и т. д.), встречающихся в нормальных тканях организмов, предельно допустимая доза — природный фон, который, однако, пространственно неодинаков и зависит от локальных отличий литосферы [169].

Предельно допустимые концентрации химических трансформирующих соединений должны быть, следовательно, региональными (районированными), отражающими экологическое своеобразие каждой географически обособленной территории.

Второй важнейший критерий, характеризующий значение трансформирующих соединений для организмов, — коэффициент их накопления в последних. Без его знания осложнено сравнительное определение сущности действия трансформирующих соединений в зависимости от дозы, что существенно для определения как их реальной, так и потенциальной опасности. Коэффициенты накопления влияют на кинетику метаболизма трансформирующих соединений, на сроки возникновения и содержание в организме их метаболитически активированных производных, сроки наступления и интенсивность дезактивации последних и их предшественников и т. д. Однако принципы исследования коэффициентов накопления разработаны крайне недостаточно и их закономерности не установлены, хотя и постоянно привлекают к себе внимание, например при определении так называемых физиологических барьеров поглощения. Сведения об упомянутых барьерах, в частности у растений, большей частью анализируются лишь в аспекте геохимической индикации. Установлено, что высшие растения каждого вида поглощают из среды обитания определенные количества соединений (в том числе и соединений бериллия, цинка, ртути, свинца, мышьяка, селена, хрома, урана, кобальта, никеля и других элементов, обладающих трансформирующей активностью). При увеличении содержания того или иного соединения в среде обитания его поглощение растениями уменьшается, а величина коэффициента поглощения в зависимости от природы элемента, сезона вегетации, а также у растений и их органов разного онтогенетического возраста (в осевых и аппендикулярных органах, у тканей и клеток разных морфофункциональных типов) оказывается различной.

Чрезвычайно существенна функциональная связь физиологических барьеров поглощения трансформирующих соединений с их предельно допустимыми концентрациями, превышение которых может привести к патологическим последствиям. Установление зависимости предельно допустимых концентраций от патогенного

эффекта — сложная проблема. Возможно, что для ее решения целесообразен анализ в аспекте законов Вебера—Фехнера, Арндта—Шульца, Риккера и А. И. Введенского, в целом законов, характеризующих связи доза — эффект. Характер упомянутой зависимости индивидуален для каждого из трансформирующих соединений. Их предельно допустимые концентрации могут быть как выше, так и ниже барьера поглощения, причем сущность возникающего патологического явления должна зависеть и от того, каким путем и благодаря какому механизму будут обеспечены контакт с трансформирующими соединениями клеток и клеточных органелл растений, вслед за которым наступают нарушения в жизнедеятельности последних. Пути обеспечения такого контакта разнообразны: атмосферные осадки (дождь, снег, град), подземные течения, поверхностный сток и перемещение грунтовых вод, реки, океанические, морские и озерные течения, воздушные течения, ветры, песчаные бури, локальные перемещения грунта, сбросы и селевые потоки, транспортные перевозки.

Механизмы обеспечения контакта также различны и зависят от физического состояния трансформирующих соединений, которое может быть газообразным, жидким или же твердым. Первичный контакт осуществляется с клетками покровных тканей. Он может возникнуть пассивно (в результате оседания пыли, снега, дождевых капель и капель аэрозолей, в том числе и искусственных) и активно (вследствие дорастания корней и корневых волосков до мест нахождения трансформирующих соединений в почве, в материнских породах, в грунтовых и почвенных водах; при разрастании гидрофитов в водоемах с зонально распространенными трансформирующими соединениями, а также при аллелохимических процессах, нередко оказывающихся причиной возникновения у растений патологических явлений и высвобождения синтезируемых или же поглощенных ими соединений с трансформирующей активностью).

Вторичный контакт клеток и клеточных органелл растений с трансформирующими соединениями возникает в результате их проникновения через кутикулу, устьичные отверстия, вторичные покровные ткани и при всасывании их корневыми волосками. Механизмы транспорта трансформирующих соединений в пределах клеток, тканей, тканевых систем, органов и систем органов растений исследованы недостаточно. Имеющиеся сведения позволяют предполагать, что в поглощении трансформирующих соединений растительными клетками и тканями и в их транспорте в теле растений (в зависимости от химических и физических отличий каждого соединения и от сезона вегетации) могут принимать участие свободное пространство, симпластические связи, системы флоэмы и ксилемы, обкладки проводящих пучков и межклетники.

Накопление химических трансформирующих соединений в теле растительных организмов, определяющее тяжесть возникших патологических последствий, во многом зависит от регуляции их содержания в окружающей среде, причем соотношение между со-



держанием трансформирующих соединений в среде обитания и их накоплением в растении может иметь характер парадоксальной зависимости.

Регуляция содержания трансформирующих соединений в окружающей среде осуществляется по меньшей мере десятью путями (шестью естественными и четырьмя искусственными).

1. Естественным переводом в окружающей среде в неактивную для растительных организмов химическую форму, при которой предотвращается поглощение и не возникают контактные патологические эффекты (подобный процесс, протекающий в зоне гипергенеза, достаточно обычен).

2. Естественным переводом из неусвояемого состояния в усвояемое с помощью, в частности, растворения промышленными отходами (например, диметилсульфоксидом, образующимся при окислении диметилсульфида — отхода целлюлозно-бумажной промышленности).

3. Естественным разрушением экологически активными агентами (в первую очередь ультрафиолетовыми лучами и озоном, дезактивирующими, например, полициклические ароматические углеводороды, причем во многих случаях и с участием органических кислот — важнейших компонентов метаболизма у растений).

4. Термической деструкцией (как при эпитептермальном, так и при гипертермальном и мезотермальном режимах).

5. Биологической деструкцией с участием представителей всех классов организмов, способных включать трансформирующие соединения в метаболизм (в том числе с участием высших, в частности цветковых растений, способных вызывать деградацию НС, включать в метаболизм БП, первичный акт превращения которого — гидроксילирование ароматического кольца и расщепление, — очевидно, происходит по пути арен→оксиарен→диоксиарен→диендикарбоновая кислота→кислота цикла Кребса и т. д.).

6. Посредством поглощения глубокими горизонтами почв и донными осадками в процессе седиментогенеза.

7. С помощью искусственной очистки атмосферного воздуха, природных вод и почв (связанной с использованием биологических фильтров, установок с каталитическим дожиганием, аэротенков, озонаторов, скрубберов, аппаратов типа «циклон» и «мультициклон», электрофильтров, электролизеров и т. д.).

8. На основе прекращения их промышленного изготовления и использования, в результате преобразования их химического строения при необходимости сохранения в ассортименте и благодаря предотвращению их образования в процессах синтеза и при хранении.

9. При утилизации бытовых и производственных отходов и внедрении мало- и безотходных технологических циклов и производств во все отрасли промышленности.

10. Экологически обоснованным строительством с учетом предотвращения загрязнения окружающей среды (так как взаимное расположение построек, магистралей, водоемов, водотоков и зеле-

ных насаждений непосредственно влияет на химическое загрязнение). Это вызывает необходимость проектирования городов-садов.

Следует отметить, что загрязнение растительных организмов трансформирующими соединениями в значительной мере зависит от качественного состава и динамики количественного содержания в окружающей среде органических растворителей, многие из которых ксенобиотики. В особенности важны такие растворители при загрязнении растений трансформирующими соединениями, ограниченно растворимыми в воде, в частности ПАУ, эффективный растворитель которых, например, диметилсульфоксид (способствующий также проникновению в растения и различных солей, например  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_2$  в корни и  $\text{FeSO}_4$  в листья *Zea mays*). Самостоятельное значение в связи с этим имеет идентификация органических растворителей — ксенобиотиков в окружающей среде и установление закономерностей их распространения. Наблюдение за количественной и качественной динамикой органических растворителей в экосистемах должно, безусловно, приобрести значение самостоятельного раздела химического мониторинга. Такой мониторинг чрезвычайно актуален, так как способность к поглощению водонерастворимых трансформирующих соединений (в том числе и ПАУ), возрастающая после их растворения, свойственна многим как дикорастущим, так и возделываемым цветковым растениям (например, *Picea abies*, *Lalium multiflorum*, *Dactylis glomerata*, *Zea mays*, *Cicer arietinum*, *Vicia faba*, *Medicago sativa*, *Cucurbita* *repa*, *Cucumis sativus*, *Allium* *sepa* и др. [56, 66, 118, 136, 155, 260].

В связи с увеличивающимся загрязнением трансформирующими соединениями окружающей среды важнейшее значение приобретает и возможность загрязнения ими пищевых, пряно-ароматических, лекарственных и иных растений, используемых в питании человека и домашних животных. Как и свободноживущие растения, пищевые растения поглощают ПАУ, ароматические амины, НС, оксиды и многие другие водорастворимые и ограниченно растворимые химические трансформеры [67, 68, 139]. При этом поглощение последних более интенсивно, если они растворены в растворителях, естественно входящих в химический состав растительных тканей (в частности, в липидах и в жирных кислотах) или являющихся ксенобиотиками. Поглощению пищевыми растениями БП способствует, например, его растворение в растительных маслах. Содержание ПБ и иных трансформирующих соединений в продуктах урожая сельскохозяйственных растений может достигать значительных величин и представлять гигиеническую опасность (см. главу 7).

Пространственные отличия почвы, и в первую очередь гумусосферы (в особенности химические, температурные и гигрометрические), важны в связи с возможностью синтеза в почвах и в растениях трансформирующих соединений с участием их предшественников. Необходимость экологического анализа такого синтеза подчеркивается, в частности, сведениями о синтезе НС при контакте нитритов и вторичных аминов (глава 5).

Все большее значение приобретает загрязнение трансформирующими соединениями семян и плодов возделываемых растений, используемых для последующих посевов. Многие из них (в том числе зерновки хлебных злаков) загрязнены ПАУ, НС и другими трансформирующими соединениями. Действенная причина загрязнения — несовершенство технологии процесса сушки и условий хранения.

Загрязнение семян трансформирующими соединениями опасно во многих отношениях. Во-первых, в результате загрязнения развивающихся растений могут быть нарушены формообразовательные механизмы (о чем свидетельствуют гормонопатии под влиянием трансформирующих соединений в экспериментальных условиях [38, 39, 156, 219, 221, 222]). Во-вторых, оно может привести к возникновению нарушений в системе иммунитета у развивающихся растений, в чем убеждают гормонопатии, возникающие под влиянием трансформирующих соединений и выражающиеся в отклонениях функционирования индол-Зил-уксусной кислоты и ее соотношения с этиленом. В-третьих, его следствием могут оказаться повреждения у проростков аппарата фотосинтеза, на что указывают изменения под влиянием БП количественного соотношения пигментов и потенциальной интенсивности фотосинтеза, возникающие в семядолях [148]. Загрязнение семян трансформирующими соединениями способно, следовательно, оказать многостороннее влияние на процесс индивидуального развития.

Таким образом, трансформирующие соединения можно рассматривать как важнейшие компоненты среды обитания и как загрязнители растений, оказывающиеся действенными экологически активными агентами.

#### **Значение химических трансформирующих соединений для онтогенеза и филогении растений**

Контакт растений с химическими трансформерами имеет для них значительные и многосторонние последствия. Важнейшее из них — возникновение разнообразных патологических явлений [187, 220, 300, 406].

Сопоставление этих явлений по патогенетической сущности и распространению в организме дает возможность объединить их в три основные категории — патологические реакции, патологические процессы и болезни [206].

К категории патологических реакций принадлежат патологические явления, возникающие при поражении отдельных клеток, их обособленных групп и клеточных аппаратов. Наиболее обычны поражения устьичных аппаратов (образованных замыкающими и околоустьичными клетками) и клеточного аппарата флоэмы (состоящего из ситовидных трубок и клеток-спутниц), а также клеток паренхимы и меристемы различной локализации.

Ниже рассмотрены характерные патологические реакции, вызываемые трансформирующими соединениями у растений.

**Гипертрофия и алломорфия клеток с нарушением их организации.** Как показал цитологический анализ, у многих растений (в частности, у *Helianthus annuus*, *Cucurbita pepo* и *Salix fragilis*) при воздействии БП, дибенз (а, h) антрацена, МХ, НС, аурамина-00 и других химических трансформеров возникают гипертрофия клеток, изменение их конфигурации, удлинение и взаимное смещение, увеличение размеров межклетников между ними, а также иные деформации, сопровождающиеся вакуолизацией, энуклеацией, повреждением органелл (в особенности митохондрий) и разрушением срединных пластинок, способствующем ослаблению механической связи одних клеток с другими (феноменологически сходному с обособлением клеток животных тканей при нарушении контактного ингибирования). Как оказалось, химические трансформеры вызывают также ускорение морфофункциональной специализации клеток растений и их геронтоморфоз (лигнификацию и суберинизацию).

Сопоставимые патологические явления обнаружены и при воздействии химических трансформеров на клетки животных организмов. К гипертрофии клеток и их вакуолизации (в частности, клеток печени мышей и эпителия бронхов хомяков) приводит воздействие ортоаминазотолуола, НДМА, НДЭА, N-нитрозо-N-метилмочевины и т. д.

Следует отметить, что гипертрофия (мегалоцитоз) как одна из первичных патологических реакций на воздействие химических трансформеров — не непременное условие отмирания клеток. Исследования гигантоклеточных опухолей показали, что имеются основания рассматривать гигантские клетки не как дегенерирующие, но как достаточно активные. Это заключение важно. Оно подтверждается осуществлением предмитотической гипертрофии клеток (наступающей вслед за митозом перед началом нового митоза), длительным функционированием опухолей с гипертрофированными клетками и т. д. Экспериментально обоснован вывод о том, что активное клеточное размножение — не непременный результат воздействия канцерогенов. Первичные последствия могут быть разнородны, и одно из них — клеточная гипертрофия — наблюдается у клеток различных тканей многих видов растений и животных, оказавшихся под влиянием химических трансформеров различных классов.

**Торможение и подавление митоза.** Как показали наблюдения над развитием проростков *Picea abies*, *Cucurbita pepo*, *Triticum vulgare* и других высших растений [154], последствием воздействия химических трансформеров (в частности, бензидина, БП, нитрозоалкилмочевин и др.) может быть торможение деления меристематических, эпидермальных и паренхимных клеток различной локализации. Подобное подавление деления — характерный признак повреждения клеток и животных организмов, пораженных химическими трансформерами, способными угнетать синтез ДНК

и блокировать механизмы регуляции клеточного деления. Подтверждение сказанного — подавление деления гепатоцитов мышей при воздействии на них НДМА и т. д.

**Нарушения в строении хромосом, ядра и в осуществлении митоза.** При действии химических трансформеров на соматические клетки растений [51, 69, 118] у последних возникают аберрации хромосом и хроматид, появляются изменения в строении и функционировании ядра и повреждается механизм митоза. Например, БП вызывает у лука посевного фрагментацию хромосом и образование микроядер, 3-метилхолантрен и дибенз (а, h) антрацен у кукурузы — гипертрофию ядер, уретан у лука посевного — полиплоидию, β-пропиолактон у гороха — аберрации хромосом, N-нитрозо-N-метилуретан у гороха и ячменя — аберрации хроматид, у лука посевного — фрагментацию хромосом и разрушение ядер, МННГ вызывает у лука посевного фрагментацию хромосом и разрушение ядер и у гороха — аберрации хромосом, НММ и N-нитрозо-N-этилмочевина у хлопчатника и ячменя — аберрации хромосом и т. д.

Сходные нарушения возникают при воздействии химических трансформеров и на клетки животных организмов. У млекопитающих, например, МННГ вызывает перестройки хромосом, НДЭА — полиплоидию, ДМБА — нарушения метафазы митоза и т. д.

**Автономизация клеток.** Способность клеток растений к большей или меньшей автономизации имеет разностороннее биологическое значение. Установлено, что N-ацетиламинофлюорен, 2-аминофлюорен, 2,7-диаминофлюорен, N-гидроксифлюоренилацетамид и некоторые другие флюорены способны вызывать у клеток высших растений автономизацию от внешних источников снабжения цитокининами и индолами, что, по-видимому, связано с их влиянием на функцию РНК. В опытах с *Acer pseudoplatanus* оказалось, что МННГ вызывает клеточную анегию.

Следует подчеркнуть, что автономизация — сложное свойство. Возможность автономизации клеток не только многоклеточных животных, но и цветковых растений убеждает, что ее непременное условие — возникновение ткани, тканевое строение организмов [205].

**Некробиоз и некроз.** Как показали опыты с *Picea abies*, *Allium sativum*, *Allium* сера и с растениями многих других видов, воздействие химических трансформеров, в частности БП и дибенз (а, h) антрацена, на растительные клетки может привести к плазмолизу, разрушению ядра и постепенному отмиранию клеток. Подобное отмирание клеток наблюдается при воздействии химических трансформеров и на животный организм. Оно обнаружено, например, в коже и печени грызунов под влиянием соответственно ДМБА, НДЭА и т. д. Некробиоз и некроз имеют существенное патогенетическое значение как особый механизм, ограничивающий распространение повреждений, вызываемых химическими трансформерами. Отмирание клеток в то же время влияет и на определение тканевой массы опухолей.

Упомянутые патологические реакции не исчерпывают их разнообразия, вызываемого химическими трансформерами у растений. Они лишь являются наиболее существенными и характеризующими основные направления нарушений, возникающих на клеточном этапе морфофункциональной организации.

Объединение различных патологических реакций и увеличение числа клеток с теми или иными нарушениями приводит к возникновению патологических процессов, распространяющихся на меньший или больший объем ткани. Как и патологические реакции, патологические процессы, вызываемые у растений химическими трансформерами, достаточно многообразны. В особенности велико значение в индивидуальном развитии растений следующих из них.

**Внепрограммная пролиферация.** При воздействии на меристематические и паренхимные ткани (в частности, *Pelargonium zonale*, *Ricinus communis*, *Nicotiana glauca*, *Daucus carota*, *Sambucus nigra*, *Cucurbita pepo* и др.) химические трансформеры, в том числе и относящиеся к НС, ПАУ, ароматическим аминам, производным индола, вызывают более или менее выраженный пролиферогенный эффект [38, 154]. Проявление его достаточно обычно и при воздействии химических трансформеров на животный организм. Однако во многих случаях как в растительных, так и в животных тканях увеличение митотической активности, индуцированной химическими трансформерами, невелико. Следует отметить, что пролиферация может оказаться не первичным, а вторичным результатом повреждения тканей, компенсаторным эффектом в одних клетках, наступающим после отмирания других.

**Дисдифференциация тканей.** При воздействии на первичную и вторичную меристему и их формирующиеся производные химические трансформеры вызывают смещения сроков и последовательности развития тканей и тканевых систем, а также изменения в их строении и взаимном расположении. Такие нарушения имеют место, например, у *Picea abies*, *Salix fragilis*, *Pisum sativum*, *Cucurbita pepo*, *Helianthus annuus*, *Nicotiana glauca* и у растений других видов, подвергнувшихся воздействию БП, МХ, дибенз(а, h)антрацена, НДЭА, N-нитрозо-N-метиланалина, НММ, аурамина-00 и других химических трансформеров [42, 222]. Результат поражения тканей — дисориентация трахеид и сосудов, укорочение, искривление и неправильная лигнификация члеников последних, взаимное смещение сосудов и элементов флоэмы, свилеватость, возникновение в паренхиме трахеид, торможение дифференциации проводящих и механических элементов, в целом приводящие к дисфункции системы транспорта. Нарушения в строении тканей и тканевых систем при воздействии химических трансформеров возникают и у животных. Например, дисконкомплексация паренхимы и исчезновение «балочного» строения долек печени под влиянием НДЭА, разрастание ретикуло-эндотелиальных элементов и желчных ходов, вызываемое ортоаминоазотолуолом, фрагментация

нервных волокон и образование у последних боковых отростков вследствие воздействия 9,10-диметил-1,2-бензантрацена и т. д.

**Дисорганогенез.** При воздействии на формирующиеся органы химические трансформеры вызывают отклонения в аллометрическом росте, изменения в соотношении между делением и гипертрофией клеток, ускорение развития или недоразвитие проводящей и механической систем и другие нарушения, в целом приводящие к дисхронотопному образованию и деформации органов и утере ими характерных для них морфологических отличий.

Демонстративный пример следствий поражения химическими трансформерами осевых и аппендикулярных органов — возникновение «ведьминых метел», дисхронотопное развитие адвентивных корней и почек и т. д. Упомянутые процессы индуцируются, в частности, БП, бенз(е)пиреном, дибенз(а, h)антраценом и иными химическими трансформерами у *Helianthus annuus*, *Bryophyllum daigremontianum*, *Nicotiana tabacum*, *Solanum lycopersicon*, *Sambucus nigra* и у других растений. Такой органотропный и органогенный эффект оправдано рассматривать как онтогенетическую регуляцию, представляющую собой важнейшую категорию биологических регуляций.

Органогенный эффект под влиянием химических трансформеров наблюдается и у животных организмов, в частности у губок и кишечнорастворимых, у которых в результате поражения происходит соматический эмбриогенез, процессы, способствующие бесполому размножению, что с феноменологической точки зрения можно сопоставить со стимуляцией образования у растений органов вегетативного размножения. Одна из причин упомянутого феноменологического сходства, по-видимому, известная ограниченность морфофункционального разнообразия тканей, отсутствие значительной гистологической дифференцированности в начале онтогенеза.

Патологические процессы, вызываемые у растений химическими трансформерами, большей частью достаточно локализованы. Однако при увеличении интенсивности воздействия и при его осуществлении на протяжении критических периодов онтогенеза они пространственно объединяются и генерализуются, что приводит к возникновению у пораженных растений более или менее сложных болезней. Например, болезни, выражающиеся в одновременно возникающих пороках развития и строения наземных и подземных органов; болезни, проявляющиеся в пестролистности, и т. д. Возникновение множественных пороков развития и строения имеет место при воздействии химических трансформеров на растения в начальные сроки их онтогенеза, например при воздействии на *Picea abies* [156, 222], на *Cucurbita pepo*, *Helianthus annuus* и *Zea mays* [39] и т. д. В большинстве случаев пороки развития и строения оказываются следствием гормонапатий [11, 12, 154], в частности представляющих собой нарушения в количественных и пространственных соотношениях индол-Зил-уксусной кислоты и этилена.

К возникновению пестролистности приводит воздействие на растения НС, например НММ на бобы [186].

Патологические явления всех категорий, возникающие у растений под влиянием химических трансформеров, характеризуются сочетанием одновременных и (или) последовательных нарушений функций и структур, причем во многих случаях преобладают гормональных, фотосинтетических, дыхательных, транспирационных и иных дисфункций, а также эктоскопических морфологических нарушений — следствие цепных процессов. Пример таких сочетаний — недоразвитие митохондрий, инвагинация пластид и деструкция протопласта [69]; деформация митохондрий, деструкция ядер, отсутствие плазмодесм, гипертрофия клеток, ускорение их дифференциации и уменьшение межклеточных контактов; торможение митоза, гипертрофия и деформация клеток и гетерохронотопное заложение боковых корней [118]; изменения нормального содержания хлорофиллов и каротина, соотношения между ними и интенсивности фотосинтеза [148]; каллюсогенез и ризогенез [110, 154]; недоразвитие корня, гипокотиле и семядолей, ускорение дифференциации трахеид и отрицательный геотропизм осевых органов [156] и т. д. Целесообразно подчеркнуть, что тератогенез, вызываемый соединениями никеля, цинка, хрома, урана, тория, радия и других элементов с трансформирующей активностью и характеризующийся сочетанием нарушений многих органов, служит индикаторным признаком при геологическом поиске [15].

Феноменологическое сходство патологических реакций, патологических процессов и болезней, вызываемых химическими трансформерами у растительных и животных организмов, свидетельствует, что его возникновение — общепатологическая закономерность.

Многие из патологических явлений, вызываемых у многоклеточных организмов отдельными ПАУ, НС, ароматическими аминами и иными химическими трансформерами, этиологически и патогенетически в достаточной мере неспецифичны.

Свидетельство элементов неспецифичности эффектов, вызываемых химическими трансформерами, — их сходство с эффектами, возникающими при действии на растения противоопухолевых препаратов и эндогенных химических компонентов пораженной ткани. Установлено, что антрамицин интенсивно подавляет рост *Eugenia gracilis*, гризеофульвин вызывает задержку митоза в клетках корешков лука [366], препарат ТиоТЭФ приводит к возникновению хромосомных aberrаций у лука и бобов [421]. Клеточные и тканевые нарушения вызывают у растений и другие противоопухолевые препараты (например, 2-тиоурацил и винкалин и др.), а также соединения с потенцирующим действием и продукты эндогенного синтеза (в частности, табачный дым и его конденсат вызывают вакуолизацию цитоплазмы, уменьшение митотического индекса, задержку метафазы и анафазы митоза, 3—4-полюсную анафазу, образование микроядер, вакуолизацию и пикноз ядер, aberrации хромосом и хроматид и агглютинацию хромосом у *Allium cepa* и *A. sativum*; масло *Argemone mexicana* — частая примесь пищевых растительных масел с коканцерогенным эффектом — индуцирует хромосомные aberrации у *Allium cepa*) [527].



Своеобразие повреждающего действия химических трансформеров при поражении ими различных организмов, по-видимому, в определенной степени заключается в сочетаниях неспецифического и специфического вызываемых ими патологических явлений. Неспецифические ответы на действие химических трансформеров достаточно распространены, причем в большинстве случаев они более обычны, чем специфические. Неспецифичны, в частности, стимулирующее действие ПАУ на растительные организмы, описанное в главе 4, и мегалоцитоз, индуцируемый, например, НДЭА в печени мышей [104].

Таким образом, в целом особые соотношения неспецифического и специфического — существенная характеристика патологических явлений, возникающих при воздействии химических трансформеров. По-видимому, в определенной степени она зависит от возрастных изменений реактивности у высших растений, в частности по мере дифференциации тканей их способность к переходу к пролиферации под влиянием пролиферогенной индукции постепенно ограничивается. В каждом из возрастных состояний эти растения отличаются по количественному и пространственному соотношению тканей, неспособных и способных к индуцированной пролиферации, причем объем последних с возрастом уменьшается. Возрастная реактивность цветковых растений в значительной мере связана со стабильностью систем регуляции клеточных циклов, от которых зависит во многом судьба растения (завершит или не завершит нормально оно свой онтогенез).

Согласованность клеточных циклов имеет иммунологическое значение, так как она способствует уменьшению повреждения отдельных тканей и органов растений и растений в целом при патогенных воздействиях и может служить одним из объяснений того, что при наиболее значительных из них возникают не локальные тканевые нарушения, а органы растений, системы органов или растения в целом претерпевают тератологическое преобразование.

Следует отметить, что у проростков под влиянием химических трансформеров не только появляются пороки развития органов, но и возникают отклонения гравитационных характеристик роста. Отрицательный геотропизм возник, в частности, у проростков *Picea abies* [222], развивающихся в присутствии НС и некоторых других химических трансформеров. Его причина скорее всего в индуцированной воздействием дисфункции системы гормональной регуляции, а также в пространственном перераспределении ее компонентов [11, 12, 52, 53]. Геотропическая реакция растений в значительной мере регулируется индол-Зил-уксусной кислотой [134] и ингибиторами, в связи с чем нарушение их функционирования — вполне вероятная причина и отрицательного геотропизма. Интересно отметить, что 1,2-диметилгидразин, вызывающий тератогенез у проростка *Picea abies* и нарушающий гормонально-зависимый геотропизм корня [156], у животных организмов также

понижает гормональную активность (например, фолликулостимулирующую активность гипофиза [182]).

Своеобразие структурных нарушений, вызываемых у растений химическими трансформерами, представляет большой интерес в сравнительно онкологическом аспекте. Сопоставление нарушений, характерных для растений, со структурными нарушениями, возникающими при экспериментальном бластомогенезе у животных, свидетельствует об их сходстве. В наибольшей степени такое сходство проявляется на субклеточном, клеточном и тканевом уровнях организации, что имеет общебиологическую основу. Неоднократно высказывалось убеждение в том, что способность к опухолевому превращению — универсальное свойство клеток всех многоклеточных организмов. Пониманию его происхождения способствуют признание многоклеточности и тканевого строения необходимыми условиями возникновения опухоли, а также постоянство воздействия на организмы химических элементов и соединений с бластомогенной активностью, осуществляющееся в связи с природными геохимическими и геологическими процессами на протяжении сотен миллионов лет.

К числу признаков, наблюдающихся при бластомогенезе у животных организмов и возникающих у растений при воздействии химических трансформеров, принадлежат нарушения гистогенеза и тканевой дифференциации (дедифференциация, дисдифференциация), атипия и полиморфизм клеток (алломорфия, анизотоз, гипертрофия) и клеточных аппаратов, гипертрофия ядер, отклонения кариотипов, абберации хромосом и т. д. Все химические бластомогены прежде всего вызывают повреждение чувствительной ткани [26]. Многие из таких повреждений выражены морфологически, что и позволяет отнести их к диагностическим признакам бластомогенеза. Ни один из структурных или функциональных признаков не является характеристикой опухоли и лишь их комплекс позволяет отличить опухолевый рост от нормального.

Своеобразие структурных нарушений, возникающих у растений под влиянием химических трансформеров, обладающих бластомогенной активностью, подчеркивает справедливость и общебиологическое значение представлений о том, что опухолевый рост — следствие нарушений формообразовательных связей и механизмов.

Бластомогенез — в большой мере результат нарушений дифференциации клеток и тканей, следствие повреждения системы обеспечения ее стабильности. В связи с этим сведения об изменениях в строении, вызываемых у растений химическими трансформерами с выраженной бластомогенной активностью, весьма существенны. Они имеют значение при установлении общих и сравнительных закономерностей зависимости между своеобразием организации живых существ, отражающих их положение в филогенетическом древе, и своеобразием патологических явлений, возникающих у них при различных бластомогенных ситуациях. Знание этих закономерностей — важное условие при выяснении

природы опухолевого преобразования и определении его причин и способствующих им факторов. Оно необходимо и для оценки исторической роли заболеваний опухолевого характера в судьбе организмов и их сообществ. Как отметил Н. Н. Петров [165], опухолевые заболевания отличны у живых существ каждого вида.

Онкологическое значение сведений об изменениях, возникающих при бластомогенных воздействиях у растений, не вызывает сомнения. Н. Н. Петров [165] подчеркнул это словами: «Действительно, может ли ботаник, зоолог или врач пройти мимо жизненного процесса, проявляющегося по всей лестнице живых существ — от растений до человека, мимо процесса, ведущего к причудливым, сложным, зачастую разрушительным и губительным для носителя наростам, возникающим из тех самых клеток, которые образуют собой нормальные ткани и органы...?». М. Левине еще в 1934 г. утверждал, что химические и физические способы стимуляции образования патологических разрастаний у растений, подобных вызываемым *Agrobacterium tumefaciens*, могут пролить свет на вопрос о клеточной пролиферации и тем самым прояснить проблему рака. З. И. Берман [14], способствовавший внедрению в онкологию исторического метода, подчеркнул: «Поскольку у растений возникают пролиферативные процессы, атипичный рост, нарушения митотического деления клеток, специфические... сдвиги обмена... опухоли растений и животных могут иметь общую основу».

Свидетельства о роли химических трансформеров с бластомогенной активностью в онтогенезе растений приводят к вопросу об их роли в эволюции, в исторической судьбе растительных организмов. Вопрос этот вполне правомерен, так как, во-первых, контакт растений с упомянутыми соединениями осуществляется на протяжении всего срока существования фитосферы и, во-вторых, многие из этих соединений вызывают у растений мутационные изменения. Палеогеохимические и геохимические свидетельства убеждают, что элементы и соединения, характеризующиеся свойствами химических трансформеров, имелись в первичной и биологически стерильной почве, в воздушном и водном бассейнах до появления жизни на Земле. В состав углеродистых отложений докембрия в повышенной концентрации входят V, U, Sr и Se [230]. В органическом веществе метаосадочных пород докембрия содержатся ПАУ. Велико их количество и в органическом веществе раннепротерозойских углеродистых сланцев. Вне зависимости от того, какая или какие из экологических ниш оказались начальным местом возникновения первичных форм жизни — рухляк коры выветривания, поверхность обнажившегося дна мелких водоемов по берегам океанов и морей, поверхностные горизонты горных пород, пещеры, глубокие расщелины скал и дно первичного океана или же поровые воды рыхлых континентальных осадков и т. д. — имел место, по-видимому, непосредственный контакт пробионтов, археобионтов, протобионтов и с химическими элементами и их соединениями, являющимися химическими трансформера-

ми с мутагенной активностью. При становлении органического мира на рубеже докембрия и кембрия сфероморфиды раннего докембрия, цианеи, эукариотические фикомицеты рифея, водоросли вендотениды должны были постоянно подвергаться их воздействию. Как появление способности к самовоспроизведению информационных макромолекул, так и возникновение одноклеточных, а затем и многоклеточных организмов должны были быть связаны с их генетической информационной и физиолого-метаболической ролью. В этом убеждает наличие химических трансформеров в докембрийской и кембрийской косной материи, их современная роль в регуляции ферментативных процессов, в функционировании нуклеиновых кислот и нуклеопротеидов, в белковом, жировом и углеводном обмене, в хемосинтезе и фотосинтезе, в процессах ассимиляции и диссимиляции, воспроизведения, роста и распада в целом. Установлено [20, 242], что наиболее древние цианеи характеризуются повышенным содержанием цинка, красные водоросли — никеля, зеленые — хрома, бурые водоросли — ванадия (элементов с значительной трансформирующей активностью). В цианеях концентрация поливалентных металлов превышает их концентрацию в окружающей среде до  $10^5$  раз [242]. Столь высокая концентрация не может не повлечь за собой биологического эффекта. Имеются основания полагать, что развитие первичных организмов обусловило появление в их среде обитания и новых химических трансформеров. Образование последних, по-видимому, было возможно и в первичном океане, в котором изначально содержались, а после заселения организмами и увеличились в количестве все предшественники, необходимые для синтеза. С участием азотнокислых солей в водах первичного океана осуществлялось образование аминокислот. Возможно, в них происходил и синтез НС.

На сущность биологических последствий для первичных растительных организмов их контакта с химическими трансформерами указывает направленность влияния последних на современные прокариоты и низшие эукариоты. НММ у *Aspergillus nidulans* индуцирует устойчивость к токсиканту *n*-фторфенилаланину; N-нитрозо-N-этилмочевина индуцирует у *Chlamydomonas reinhardtii* (а также у *Chlorella vulgaris*) пигментные мутации; МННГ индуцирует у *Chlamydomonas reinhardtii* обратное мутирование, у *Pseudomonas putida* инактивирует ферментативную регуляцию  $\beta$ -кетoadипиновой кислоты, у *Actinomyces olivaceus* вызывает мутации различных локусов в процессе прорастания спор, у *Ampoeba proteus* приводит к гипертрофии ядер, к многоядерности и утере репродуктивной способности; полициклические ароматические углеводороды индуцируют у дрожжевых грибов респираторные мутации и мутации гигантизма, вызывают у них деление и гипертрофию клеток, индуцируют мутации также у парамеций и т. д.

Таким образом, низшие организмы не индифферентны по отношению к химическим трансформерам и претерпевают при их воздействии разносторонние мутационные и эпигеномные изменения.

Не менее многообразными, безусловно, были и исторические последствия контакта с химическими трансформерами первичных высших растений. В этом убеждают изменения в развитии, фертильности и иных свойствах ныне живущих представителей последних, подвергнувшихся трансформирующему воздействию (см. выше). Наблюдения над елью обыкновенной, например [235], привели к выводу, что НММ при уменьшенных концентрациях активирует деление клеток, а при увеличенных концентрациях задерживает его, подавляя рост корней. Наблюдения над *Arabidopsis thaliana* показали [163], что НС вызывают изменения числа листьев и снижение выживаемости при прорастании и цветении, могут явиться причиной высокой стерильности в  $M_1$  и т. д.

Способность низших и высших растений к поглощению химических трансформеров указывает и на то, что воздействие последних может привести к изменениям консументов. Об этом свидетельствует, в частности, мутационная изменчивость, возникающая у фитопатогенных грибов, а также у насекомых [1, 35].

Изложенное выше показывает, что химические трансформеры, содержащиеся в среде обитания и обладающие мутагенной активностью, оказывали и оказывают действенное влияние на индивидуальное развитие и исторические преобразования растительных организмов и слагаемых ими сообществ. Значение этого влияния подтверждается совпадением крупных эволюционных сдвигов в докембрии и раннем палеозое и эпох накопления урана; сроков возникновения и развития хлорофиллсодержащих фотосинтезирующих организмов с эпохой глобального накопления углеродсодержащих осадков; сроков становления многоклеточных и накопления углеродистых формаций, содержащих ПАУ [41, 204]; совпадением районов интенсивной мутационной и модификационной изменчивости и зон вулканической деятельности, приуроченных к геосинклиналям и характеризующихся [190] значительными накоплениями вулканитов, включающих и химические трансформеры. Последнее можно рассматривать как одни из наиболее биологически эффективных компонентов природной среды, оказывающих действенное влияние на мир растений и их потребителей.

Анализ сведений о химических трансформирующих соединениях убеждает, что загрязнение ими атмосферного воздуха, природных вод и почв оказывало и оказывает разностороннее влияние на индивидуальное и историческое развитие растений, на преобразование фитосферы в целом. Химические трансформирующие соединения можно рассматривать как одни из наиболее действенных участников экологических событий, осуществляющихся при формировании экогенеза и в особенности при нарушениях экологических систем, возникновение которых — фактор риска при потенциальной возможности экоцида [215]. Мутагенная, а в ряде случаев и супермутагенная активность трансформирующих соединений свидетельствует, что они не могут явиться причиной системных — тератоморфных макромутаций, изменяющих план строения организмов [216], при появлении которых измененные организмы мо-

гут сохраниться и оказаться основателями популяций (в частности, в первую очередь при условии нарушения среды обитания и колонизации новых экологических ниш). Химические трансформирующие соединения как загрязнители атмосферного воздуха, природных вод и почв приобретают значение одного из агентов, участвующих в преобразовании ценозов и экосистем.

Вместе с тем экологическое значение химических трансформирующих соединений, с течением времени все более и более распространяющихся в мировом потоке ксенобиотиков, во многом связано с биогеохимической мозаичностью биосферы. Подразделение последней на биогеохимически обособленные территории, существование ореолов рассеяния химических трансформирующих соединений оказывают значительное влияние на содержание последних в каждой из экосистем, что определяет и их потенциальную экологическую эффективность. Последствия для экосистем оказываются в особенности многосторонними, если во времени и пространстве происходит совпадение естественного и в широком смысле слова антропогенного рассеяния таких химических трансформирующих соединений, как окислы элементов с переменной валентностью. К элементам, существенным для жизни, относятся Mn, Cr, Zn, Mo, Co и V. Благодаря незаполненности валентных оболочек эти элементы (в частности, Mn, Zn, Co, а также Ni) способны участвовать в свободнорадикальных процессах, играющих значительную роль при патологическом росте у многоклеточных организмов, в том числе у высших растений. Важно в связи с этим [37], что в процессе эволюции растений разнообразие металлов, концентрируемых ими, т. е. накапливаемых при их наличии в доступной форме, увеличилось. Весьма существенно, например, увеличение в растительных организмах в процессе их эволюции содержания цинка, влияющего на внутриядерные процессы и многие стороны метаболизма. Убедительное свидетельство роли Zn, как и Cr, Co и Ni в фитосфере, — возникновение соответственно галмейной и серпентинитовой флор. Растения, принадлежащие к этим флорам, характеризуются определенной специфичностью хемотолерантности. Необходимо подчеркнуть, что такие растения имеют большое значение для экореставрологических и прежде всего для рекультивационных целей. Галмейную, серпентинитовую и иные флоры, сходные по своей зависимости от того или иного химического элемента (или от тех или иных элементов), вполне оправдано оценивать как источник видов, которые могут быть использованы при создании растительного покрова на нарушенных территориях (например, территориях горных выработок, рудных отвалов и т. д.) с соответствующим химическим загрязнением.

Важное значение при определении направленности влияния химических трансформирующих соединений на фитосферу имеет способность растений к химической экскреции, осуществляемой, в частности, в атмосферный воздух. Такой способностью обладают, например, хвойные, выделяющие Zn, Mn и Ni, что весьма существенно, так как эти растения — основа таежных экосистем.

Следует подчеркнуть сложность взаимодействия многих элементов, определяющих трансформирующую активность образуемых ими соединений. Например, Zn — антагонист Ni и Mn, в свою очередь оба последних антагонистичны друг другу. Увеличение в почве количества Zn может не оказывать повреждающего воздействия, но приводить к изменению содержания в растениях иных элементов с трансформирующей активностью. Упомянутые взаимодействия необходимо учитывать, так как от сочетания упомянутых элементов друг с другом зависит их эколого-иммунологическая роль. Например, Zn способствует повышению устойчивости растения и воздействию высоких температур и сернистого газа, совместно с Mn и Mo он повышает морозостойкость и т. д.

Необходимо учитывать, что экологическое значение химических трансформирующих соединений в большой мере связано с их способностью к проникновению в растения, которое для ограниченного растворимых или нерастворимых в воде соединений во многом зависит от содержания в окружающей среде соответствующих растворителей. К числу последних относятся некоторые органические ксенобиотики и органические соединения биогенного происхождения, в том числе и выделяемые растениями (органические кислоты, аминокислоты, ферменты, сахара, эфиры и т. д.). Таким образом, растения благодаря осуществлению аллелохимических процессов как бы способствуют собственному химическому загрязнению. Здесь уместно отметить значение для осуществления экзогенного загрязнения патологических нарушений метаболизма, вызываемых химическими трансформирующими соединениями. Пример такого нарушения — изменения в содержании свободных аминокислот и белков, происходящие при воздействии монурона.

Самостоятельное значение как агенты, нарушающие рост и развитие растений и функционирование фитоценозов, имеют химические трансформирующие соединения — продукты консументов и редуцентов, в частности, патулин, продуцируемый *Penicillium uticae*, накапливающийся в пожнивных остатках и оказывающий повреждающее действие на онтогенез многих травянистых растений (например, люцерны, пшеницы и кукурузы).

Множественность и повсеместность распространения химических трансформирующих соединений и их разнонаправленная фитопатогенная активность убеждают, что патологические последствия поражения ими растений были бы более значительны при отсутствии у растений соответствующих морфофункциональных систем иммунологического значения, преадаптивного, неоадаптивного или постадаптивного происхождения. Наиболее действенны из этих систем деструктивная ферментативная (включающая, например, N-деметилазы и микросомальные оксидазы, участвующие в дезактивации соответственно НС и ПАУ); структурная барьерная, функциональная локализирующая, функциональная иммобилизирующая и функциональная выделительная, способствующие соответственно разрушению, ограничению проникновения, ограни-

чению распространения, переводу в неактивное состояние и выведению химических трансформирующих соединений.

Формирование упомянутых систем у растений — основа их использования для оздоровления окружающей человека среды [213, 218]. Как известно, во многих населенных пунктах (и в первую очередь в городах) селитебные зоны не превышают 35—40 % их территории [23], хотя установлено [117], что зеленые насаждения уменьшают площадь загрязнения газовыми выбросами в 2,5—3 раза, понижают мутность атмосферы на 10—30 % и т. д. Важно в связи с этим, что с помощью целенаправленных воздействий оздоровительная активность растений может быть в той или иной мере увеличена. Один из путей такого увеличения — различные стимулирующие воздействия, например, с использованием препарата Ш-12 [1-(метилфенил-циклогексинил)-бутанола-4-ОН-2], стимулирующего нагнетание корнями насоки, повышающего оводненность и скорость поглощения и выделения элементов — участников минерального обмена, интенсифицирующего процессы транспорта, а также рост. По-видимому, целесообразно и применение для воздействия на растения препаратов с адьювантным эффектом, в том числе и диметилсульфоксида, не являющегося цитопатогенным даже при повышенной концентрации.

Изложенное убеждает, что растительные организмы и химические трансформирующие соединения взаимосвязаны друг с другом во многих отношениях. Важнейшее из этих отношений — участие химических трансформирующих соединений в судьбе растений (в их индивидуальном развитии и исторических преобразованиях) и участие растений в судьбе химических трансформирующих соединений (в их химических превращениях и биогеохимических циклах). Установление закономерностей такого взаимного участия — актуальная пограничная проблема, в равной мере существенная как для здравоохранения и оздоровления окружающей человека среды, так и для управления развитием организмов и биосферными процессами в целом.



### АБИОГЕННЫЕ ИСТОЧНИКИ ПРИРОДНЫХ КАНЦЕРОГЕННЫХ ВЕЩЕСТВ И ИХ ВОЗМОЖНОЕ ВЛИЯНИЕ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Под абиогенными источниками природных канцерогенных веществ понимаются такие, которые возникли и возникают в природе в ходе естественных процессов без участия живых организмов (растительных, животных, микроорганизмов). К этой группе относятся наиболее древние природные источники канцерогенов, существовавшие еще до появления органической жизни на Земле. Пока не существует их систематизация, поэтому условно можно обозначить следующие типы абиогенных источников канцерогенов: 1) вулканическая деятельность и 2) месторождения неорганических соединений, обладающих канцерогенными свойствами\*. Активный вулканизм сам по себе является мощным геологическим и рудообразующим фактором, поэтому предложенное деление в ряде случаев условно.

Вулканизм — одно из тех природных явлений, которые в наибольшей степени влияют на различные стороны жизни на Земле. «Вулканизм — это явление, благодаря которому в течение геологической истории сформировались внешние оболочки Земли — кора, гидросфера и атмосфера, т. е. среда обитания живых организмов — биосфера» [129]. В настоящее время на Земле насчитывается свыше 800 действующих вулканов, ежегодно из недр Земли извергается 3—6 млрд. т вещества. Многообразно влияние вулканов на жизнь на Земле. Большой интерес представляет вулканическая деятельность с медико-биологической точки зрения, поскольку во время извержений в окружающую среду поступают огромные количества биологически активных веществ, что приводит к образованию своеобразных природных биогеохимических провинций [81]. Большинство этих соединений неканцерогенно, однако некоторые из них обладают выраженными бластомогенными свойствами.

Прежде всего это канцерогенные ПАУ и их наиболее яркий представитель БП. Первым исследованием, посвященным изучению роли вулканической деятельности в формировании природного уровня ПАУ, является, по-видимому, работа А. П. Ильницкого

\* В эту группу не могут быть включены месторождения, в формировании которых участвуют живые организмы, например месторождения природной селитры, которые формировались при активном участии микроорганизмов (в частности, месторождения селитры в Чили).

с соавт. [85]. В ней приведены результаты определения БП в образце ювенильного пепла вулкана Тятя (о-в Кунашир), а также в образцах почвы и растительности, отобранных в местах с различными проявлениями вулканической деятельности (район Ключевской сопки, Долина Гейзеров, кальдера вулкана Узон). Это исследование позволило с большим основанием говорить об активном вулканизме как об источнике природных канцерогенных ПАУ, а последующее исследование подтвердило эту гипотезу [86, 403]. БП обнаружен в пеплах ряда вулканов и в других вулканических выбросах. Так, содержание БП в пепле вулкана Тятя (о-в Кунашир, 1973 г.) составляет 0,3—0,4 мкг/кг, вулкана Плоский Толбачик (п-ов Камчатка) — 5,4—6,1 (Северный прорыв, 1975 г.) и 0,4 (Южный Прорыв, 1976 г.), вулкана Карымский (п-ов Камчатка, 1982 г.) — 1,9—4,6 мкг/кг сухого вещества. Содержание БП в образцах лавы вулкана Плоский Толбачик (Южный Прорыв, 1976 г.) составляет 0,45 мкг/кг; в мелких шлаковых бомбах, отобранных в пеплопад (Южный Прорыв, 1976 г.), — 2,35—4,4 мкг/кг сухого вещества. Полученные результаты позволили не только сделать вывод о присутствии БП, а следовательно, и других ПАУ в вулканических выбросах, но и о возможных колебаниях уровня этих соединений в выбросах разных вулканов. Правда, по нашим данным, эти колебания не превышают одного порядка. При современном уровне вулканической активности только с пеплом в биосферу поступает ежегодно, по самым неполным подсчетам, не менее нескольких тонн БП (если принять среднее содержание БП в пепле, ежегодно выбрасываемом вулканами Земли, на уровне его концентрации в пепле вулкана Тятя, это количество составит примерно 1,2 т; при содержании же на уровне, обнаруженном в пепле вулкана Плоский Толбачик (Северный Прорыв) оно возрастет до 12—24 т в год).

Механизм образования ПАУ в процессе вулканического извержения может быть пояснен лишь в общем виде. В понимание этого процесса значительный вклад вносят работы Е. К. Мархинина с соавт. [128], J. Ogó с соавт. [466] и других исследователей.

В 1966—1967 гг. были опубликованы работы J. Ogó и J. Nap [467], а также J. Ogó с соавт. [468], в которых была доказана возможность образования многочисленных ПАУ при пиролизе метана (при 1000 °С) и изопрена (при температурах 300—1000 °С). В последнем случае при 900 °С обнаружен также БП. Ранее [129] в экспериментальных условиях была показана возможность абиогенного синтеза аминокислот и других органических соединений из метана, аммиака и воды при пропускании искрового разряда (т. е. из компонентов и в условиях, близких к вулканическим).

В 70-х годах Е. К. Мархинин с соавт., а также другими сотрудниками Института вулканологии ДВНЦ АН СССР были проведены исследования, обобщенные в монографии Е. К. Мархинина «Вулканы и жизнь» [129]. Этими работами была доказана возможность синтеза предбиологических систем в пеплогазовых

вулканических столбах. Вулканические газы содержат водород, метан и другие углеводороды, азот и аммиак. Температуры жидкой лавы, а также пеплогазовой смеси при извержении составляют около 1000 °С. К этому следует добавить мощные электрические разряды в пеплогазовых тучах, а также присутствие ювенильного пепла с колоссальной суммарной поверхностью, который может играть роль катализатора. Таким образом, имеются все условия, необходимые для абиотического образования сложных органических соединений, включая некоторые аминокислоты, аминсахара, порфирины, углеводороды, гетерогенные соединения и, как показали наши исследования, канцерогенные ПАУ.

Еще в 1965 г. Т. А. Теплицкая [234], изучавшая изверженные породы, образовавшиеся в результате застывания расплавленного вещества земных глубин — магмы, обнаружила ряд канцерогенных и неканцерогенных ПАУ: БП, антрацен, коронен и др. По мнению автора, «геологические условия залегания большинства изученных объектов не позволяют допустить, что эти углеводороды могли быть занесены из осадочных пород, где их возникновение можно было бы генетически связать с захороненными и преобразованными остатками жизни. Последнее позволяет уверенно говорить, что ПАУ образовались здесь путем химического синтеза из углерода и водорода, имеющихся в веществе мантии Земли, т. е. абиогенным путем».

Существует точка зрения [145], что образование широкого спектра органических молекул может успешно происходить также в растворах, например при подводных извержениях.

По нашему мнению, вулканическая деятельность — наиболее древний источник канцерогенных углеводородов на Земле. По-видимому, в ранние геологические эпохи, когда вулканическая деятельность была активнее, вклад вулканов в формирование природного уровня ПАУ мог быть более значительным. В настоящее время, как показали наши исследования [85], в почве, растительности и в грязевых котлах районов активного вулканизма содержание БП, как правило, не превышает обычного «фоновое» содержание этого углеводорода (до 5 мкг/кг сухого вещества), обнаруживаемого в местах, где можно исключить местные антропогенные источники ПАУ (табл. 1).

С нашей точки зрения, канцерогенные углеводороды вулканического происхождения в силу их невысокого содержания не представляют серьезной опасности для человека, хотя и исключить ее полностью в определенных ситуациях не представляется возможным. Вопрос о степени канцерогенной опасности природного уровня ПАУ будет обсужден в главе 4.

Очень вероятно образование в областях активного вулканизма канцерогенных НС. Вулканы — один из природных источников азота и его соединений (аммиак, окислы азота). Благоприятные условия для синтеза НС, по нашему мнению, существуют в пеплогазовых тучах вулканов из окислов азота, аминов и других органических соединений в результате мощнейших электрических раз-

Т а б л и ц а 1. Содержание БП (мкг/кг) в некоторых районах активного вулканизма (п-ов Камчатка, о-в. Кунашир)

Уровень БП	n	M	min	max
<i>В почве</i>				
0,1—5,0	30	1,3	0,3	5,0
5,1—10,0	4	6,25	5,4	7,1
10,1—20,0	2	12,9	11,2	14,6
<i>В растительности</i>				
0,1—5,0	16	2,3	Сл.	5,0
5,1—10,0	5	7,2	5,3	9,8
10,1—20,0	3	14,3	11,7	16,4
<i>В пробах из грязевых котлов</i>				
0,1—5,0	11	2,15	0,5	5,0
5,1—10,0	2	6,45	5,4	7,5

рядов, периодически происходящих в этих тучах. Спектроскопия молний уже раньше показала сопутствующее им образование NH и NO [283]. Присутствие в ювенильных вулканических пеплах аминокислот, углеводов и других органических соединений доказано цитировавшимися выше исследованиями. Таким образом, в пепловых тучах имеются все исходные вещества (предшественники) и условия, необходимые для синтеза HC, возможность которого в атмосфере была показана исследованиями К. Bretschneider, J. Matz [315], D. Fine с соавт. [361] и др. Это дает нам право высказать предположение о возможной роли вулканов в формировании природного уровня HC, которое, однако, нуждается в проверке.

Вулканическая деятельность является источником также других канцерогенных веществ, в частности соединений мышьяка, широко распространенных в областях активного вулканизма. Высокие концентрации этих веществ обнаруживаются в термальных водах. Так, например, содержание мышьяка в термальных водах некоторых источников, расположенных на Курильских островах, Камчатке и в Японии [9], составляет: Верхне-Юрьевское (о-в Парамушир), Нижнеменделеевское и Горячий Пляж (о-в Кунашир) — 0,35—2,0 мг/л; Налычевские и Апапельские (п-ов Камчатка), Тамагава (Япония) — 2,1—10,0 мг/л; источники кальдеры вулкана Узон (п-ов Камчатка), источники кальдеры Мачехи (о-в Итуруп) — 10,1—60,0 мг/л. Для сравнения напомним, что предельно допустимая концентрация мышьяка в воде равна 0,05 мг/л.

Описаны случаи, когда источники с высоким содержанием мышьяка, связанным с вулканической деятельностью, использовались в целях водоснабжения. В частности, г. Антофагаста (Чили) в 1958—1970 гг. снабжался водой р. Токонсе, берущей начало в Чи-

лийских Андах, содержание мышьяка в которой достигало 0,8 мг/л. Первые признаки отравления начали регистрироваться с 1960 г. [310]. Данные о связи с раком кожи отсутствуют.

Вместе с тем существуют убедительные наблюдения, подтверждающие возможное канцерогенное действие мышьяка и его соединений при их пероральном поступлении в организм, в том числе с водой. Так, на юго-западном побережье о-ва Тайвань в ограниченной области население (около 100 тыс.) в течение 60 лет используют артезианскую воду с высоким содержанием мышьяка. Обследование показало, что пораженность раком кожи здесь достигает 10,6 случаев на 100 тыс. населения, гиперпигментаций — 183,5, ограниченных гиперкератозов — 71 [541, 554].

Современный вулканизм — не единственный источник абиогенного природного мышьяка. Важную роль могут играть месторождения невулканического происхождения. Еще в 1931 г. Н. Klut [422] описал возникновение массовых гиперкератозов среди населения одного из городов Силезии, которое использовало воду, загрязненную мышьяком из отвалов на месте разработки залежей мышьяксодержащей породы.

В другом конце земного шара, в Аргентине (провинция Кордоба), среди населения был зарегистрирован эндемический рак кожи, вызванный поступлением в воду мышьяка из залежей мышьяксодержащей руды [295, 535].

Определенную роль в человеческой патологии может играть вулканический пепел. В последние годы появились исследования [378, 501], которые свидетельствуют о том, что загрязненный вулканическим пеплом воздух может вызывать возникновение пневмокониозов. Ранее Дж. Хиггинсон [250] писал, что среди лиц, имевших дело с вулканическим пеплом, из которого изготовляют кирпичи (например, в Турции), часты случаи мезотелиом. Здесь речь шла, по-видимому, о пыли, образующейся из вулканического туфа, который, в частности, использовался в Турции при строительстве домов. По данным турецких исследователей, лишь в одной деревне с населением 604 чел. в 1974 г. умерло 14 чел. от мезотелиомы плевры, а в 1975 г. было зарегистрировано 11 новых случаев [299]. В дальнейшем исследования в Центральной Анатолии были расширены и углублены. Среди населения нескольких деревень этого района Турции было выявлено большое количество легочных заболеваний, в том числе мезотелиомы плевры и рак легкого. В этом районе нет асбеста, с которым можно было бы связать подобную патологию, зато в окружающей среде (в почве дорог, полей, в строительном камне), а также при биопсии в тканях легких и плевры больных злокачественными новообразованиями был обнаружен волокнистый цеолит (эрионит) \* и хризотил-тремотит [296, 492].

\* Группа природных цеолитов включает около 30 минералов, в том числе эрионит. Цеолиты образуют кристаллы любых кристаллографических систем с размером от нескольких микрометров до нескольких сантиметров. Природные и искусственные цеолиты используются в промышленности и технике.

Важно подчеркнуть, что в этом же районе в 12 км от деревни, население которой служило контролем в цитируемом исследовании, заболеваний и случаев смерти от злокачественных опухолей на период обследования не было. В окружающей среде этой деревни цеолит не обнаружен. В опытной группе населения деревни Тузкей (1780 жителей в возрасте старше 15 лет) от различных форм злокачественных новообразований за 3 года умер 41 чел., в том числе 15 от мезотелиомы плевры, 12 от мезотелиомы брюшины, 8 от рака легких и т. п. [296]. Проведенные исследования послужили основанием для переселения жителей деревни Тузкей в другое место.

Это чрезвычайно важное наблюдение, значение которого выходит далеко за рамки ограниченного района Турции. Вулканический туф с высоким содержанием цеолита все шире применяется в некоторых странах как в сельском хозяйстве, так и в промышленности. Приведенные выше наблюдения делают необходимым тщательное изучение вопроса и его осторожное решение в будущем.

Цитированные в настоящей главе исследования указывают уже на конкретных носителей канцерогенной опасности для человека, связанных с вулканизмом (мышьяк, возможно, цеолит, по крайней мере некоторые его виды, и вулканический пепел). Однако вулканические выбросы содержат множество биологически активных соединений, представляющих для человека, с одной стороны, различного вида опасность (общетоксическое действие, эмбриотоксическое, тератогенное, мутагенное и другие виды патологического воздействия), а с другой — способных влиять позитивно. При воздействии на организм столь разнообразного набора соединений выделение эффекта от действия лишь одного какого-либо вещества является задачей чрезвычайно сложной, а зачастую просто невыполнимой. Поэтому эпидемиологический подход представляет значительный интерес при выявлении возможного канцерогенного действия комплекса соединений, поступающих в окружающую среду в областях активного вулканизма. Подобные исследования пока немногочисленны. Помимо уже названных работ по мышьяку, цеолиту и вулканическому пеплу, следует назвать работу Дж. Меррея [135] и Так-Мин Кунг с соавт. [532].

Дж. Меррей, изучая распространенность рака желудка среди народности банту, проживающей в Африке, отметил, что чаще эта локализация рака встречается в вулканических районах. Учитывая, что, согласно современным представлениям, рак желудка обусловлен действием факторов внешней среды (пища, вода), логично предположить, что в учащении опухолей желудка могут быть повинны вещества, входящие в состав вулканических выбросов.

В работе Так-Мин Кунг с соавт. [531] сделана попытка анализа возможной связи распространенности рака щитовидной железы с вулканической деятельностью. Высокие уровни заболеваемости раком этой локализации регистрируются среди женщин в

Исландии (15 чел. на 100 тыс.) и на Гавайских островах (в разных этнических группах от 7,8 до 18,7 чел. на 100 тыс.). В то же время в Японии и Новой Зеландии, которые также являются районами активного вулканизма, заболеваемость раком щитовидной железы невысока (2,0—2,4 чел. на 100 тыс. жителей). По мнению авторов, эти различия объясняются особенностями химического состава вулканических продуктов.

Продукты вулканизма достаточно широко используются человеком. О применении вулканического туфа говорилось выше. Пемзу и шлаки применяют в строительстве для изготовления легких тепло- и звукоизоляционных бетонов. Вулканические шлаки использовали в качестве фильтровального материала на водоочистных сооружениях, а пемзу — в сельском хозяйстве для улучшения структуры почвы, а также для изготовления различных фильтров для очистки пищевых продуктов, напитков, минеральных и пресных вод. Из кислых вулканических стекол (перлитов) получают широкий ассортимент стекол [183].

Термальные воды используют не только как источник тепловой энергии, но и в целях бальнеотерапии, а также для рыбозаведения. Все это приводит к тому, что с продуктами вулканизма тем или иным путем вступают в контакт все более многочисленные контингенты населения. Это делает необходимым строгую медико-биологическую оценку возможных последствий такого контакта.

Приведенные выше материалы, отражающие присутствие в вулканических выбросах канцерогенных веществ, а также их возможную роль в онкопатологии человека, представляются нам достаточно серьезными, чтобы начать широкое и систематическое изучение эпидемиологических, экспериментально-онкологических и санитарно-гигиенических вопросов с целью разработки эффективных профилактических мероприятий в областях активного вулканизма, а также в тех районах, где можно ожидать негативные последствия применения продуктов вулканизма.

Онкопатология — это лишь одна область медицины, где возможно влияние активного вулканизма, но есть и другие области медицины и биологии, в которых почти с уверенностью можно предсказать необходимость проведения широких исследований с целью выявления патологических факторов, а также факторов, благоприятных с медицинской точки зрения. Е. К. Мархинин ввел термин «биовулканология», понимая под ним комплекс вопросов биологического характера (вулканическое образование предбиологических систем, проблема «вулканы и живые организмы»). Остаются практически неизученными медицинские аспекты этой проблемы.

Вторым типом абиогенных источников природных канцерогенных веществ, как отмечалось в начале этой главы, являются довольно многочисленные месторождения неорганических соединений. Помимо мышьяка, о котором речь шла выше, следует назвать месторождения никеля, хроматов, асбеста и т. п. Эти источники канцерогенных для человека веществ становятся особенно опас-

ными с началом их разработки, когда появляются связанные с этим профессиональные опухолевые заболевания\*. Однако пример с цеолитом (эрионитом), приведенный выше, свидетельствует о том, что существуют ситуации, когда в окружающую человека среду подобные вещества поступают независимо от начала их промышленной добычи. Эта сторона вопроса изучена еще недостаточно.

Оценивая проблему абиогенных источников природных канцерогенных веществ в целом, следует отметить, что она имеет важное теоретическое и особенно практическое значение и заслуживает дальнейшего систематического изучения.

---

\* В данном случае не рассматриваются водорастворимые соединения (например, мышьяк), способные вымываться и распространяться с водой на значительные расстояния вне зависимости от начала их добычи. Речь идет о веществах, для которых опасен главным образом ингаляционный путь поступления.



**ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЦИРКУЛЯЦИИ  
ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИХ АРОМАТИЧЕСКИХ  
УГЛЕВОДОРОДОВ**

Как было показано выше (глава 1), один из важных аспектов экологии канцерогенеза связан с изучением циркуляции канцерогенов в окружающей человека среде. При этом исследовалось преобразование канцерогенов живыми организмами, а в ряде работ — одновременно и возникающие изменения в органах и тканях.

Идея изучения циркуляции канцерогенных веществ в окружающей среде впервые была высказана Л. М. Шабадом. Конечно, уже давно были изучены круговорот кислорода, азота, углерода, многих минеральных и органических соединений в биосфере, но до исследований Л. М. Шабада [266] и его сотрудников вопрос о циркуляции канцерогенных ПАУ не поднимался. В формулировке этой гипотезы, организации и руководстве широкими исследованиями, давшими материал для ее всестороннего обоснования, главная заслуга принадлежит Л. М. Шабаду, который обобщил полученные в этом направлении материалы в монографии «О циркуляции канцерогенов в окружающей среде» [265].

В настоящей главе, не повторяя материалов, изложенных в названной монографии, остановимся на наиболее общих вопросах проблемы циркуляции канцерогенных углеводородов в окружающей среде, рассмотрим наиболее интересные ее аспекты и успехи, достигнутые за последние десять лет. По нашему мнению, большой опыт, накопленный при изучении ПАУ, будет полезен для понимания циркуляции и других канцерогенов в экологических системах.

В общем виде схема циркуляции канцерогенных ПАУ в окружающей среде может быть представлена так (рис. 1). В ней следует выделить три основных звена: источники ПАУ; процесс поступления в биосферу и собственно циркуляцию, включающую как механизмы перераспределения (транслокации), так и трансформации (в частности, деструкции). Исходя из этой схемы рассмотрим процесс циркуляции канцерогенных ПАУ в биосфере, остановившись предварительно на индикаторной роли БП — на вопросе, который имеет особое значение для анализируемой нами проблемы.

Изучение проблемы циркуляции химических соединений в биосфере требует проведения широких научных исследований, связан-

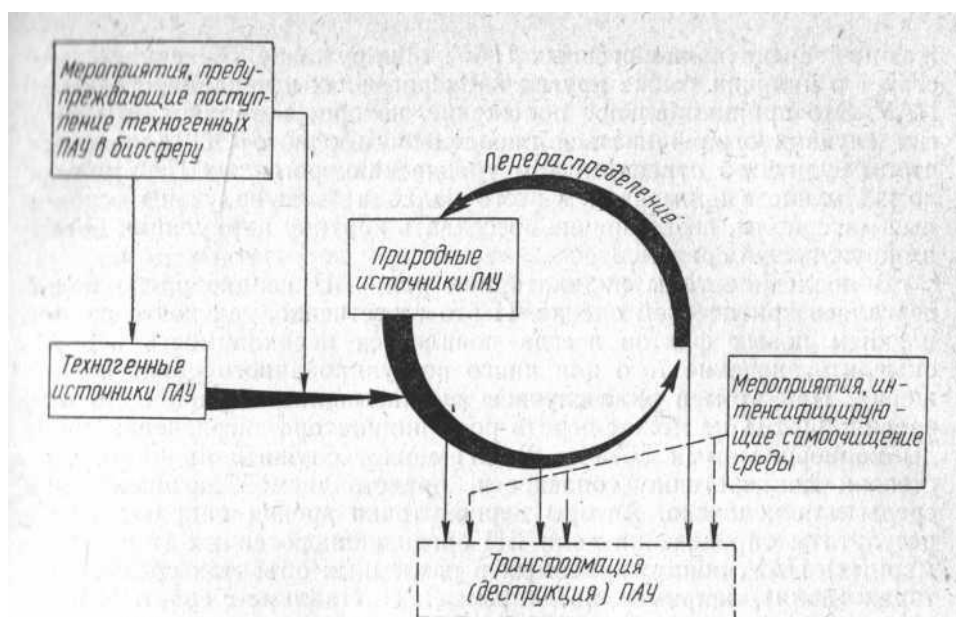


Рис. 1. Схема циркуляции канцерогенных ПАУ в окружающей среде.

ных с отбором и изучением многих сотен и тысяч образцов. В случае канцерогенных ПАУ ситуация осложнялась тем, что в эту группу входят несколько десятков соединений, проследить судьбу каждого из которых достаточно сложно. Значительную помощь в этом положении оказало обоснование возможной роли БП как вещества, имеющего индикаторное значение для всей группы канцерогенных ПАУ. Впервые это предположение мы высказали в 1966 г. Это, безусловно, оправдано, так как этот канцероген является одним из наиболее распространенных и сильных канцерогенных веществ. Вместе с тем это вещество относится к группе с максимальной относительной устойчивостью. Последнее свойство — длительно сохранять устойчивость (стабильность) при различных физико-химических воздействиях — делает его в известной степени показательным (индикаторным) веществом [78, 82, 84]. Нами были проведены исследования, которые вместе с литературными материалами позволили следующим образом обосновать индикаторную роль БП: 1) БП всегда обнаруживается там, где присутствуют и другие канцерогенные углеводороды; 2) БП обладает наибольшей относительной стабильностью в окружающей среде по сравнению с другими канцерогенными ПАУ; 3) БП является одним из наиболее сильных канцерогенных углеводородов и одним из немногих предположительно бластомогенных для человека; 4) методика определения БП — одна из наиболее чувствительных среди методов индикации ПАУ [79].

В результате многолетней работы БП был признан многими исследователями своеобразным индикатором присутствия в окру-

жающей среде канцерогенных ПАУ: обнаружение БП свидетельствует о наличии также других канцерогенных и неканцерогенных ПАУ. Это принципиальное положение, которое позволяет во многих случаях ограничиваться определением одного БП для того, чтобы судить об относительном уровне канцерогенных ПАУ в целом. Именно с применением этого подхода были получены основные материалы, позволившие воссоздать картину циркуляции ПАУ в окружающей среде.

В последние годы индикаторная роль БП неоднократно подвергалась критической оценке. И это естественно, так как с накоплением новых фактов всегда появляется необходимость переосмыслить значение того или иного постулированного ранее положения. При этом в ряде случаев высказывались крайние точки зрения: 1) БП не может играть роль индикатора загрязнения среды канцерогенными ПАУ и 2) БП может служить индикатором степени канцерогенной опасности, представляемой загрязнением среды для человека. Авторы первой точки зрения опираются на результаты определения доли БП среди канцерогенных (или суммарных) ПАУ, обнаруживаемых в различных объектах среды, которая (доля), например, по данным Л. П. Паальме с соавт. [161], может колебаться от 1 до 100 %. При этом не учитывается абсолютное содержание БП и других ПАУ. Между тем это имеет существенное значение: одна ситуация, когда БП обнаруживается в объекте исследования на уровне сотых и десятых долей микрограммов на килограмм или литр, и здесь 1 и даже 10 % пренебрежимо малы, и другая — когда определяем эти соединения на уровне десятков и даже сотен микрограммов. Как правило, в подобных исследованиях расчет основывается на результатах определения 10—20 различных (не только канцерогенных) ПАУ, тогда как эта группа соединений объединяет сотни веществ, определение которых в пробе практически невозможно и не нужно. По нашему мнению, этот подход недостаточно оправдан. Более рационально исходить из абсолютного значения концентрации БП. Практика показывает, что там, где БП обнаруживается на уровне долей микрограммов, содержание других канцерогенных ПАУ этого же порядка. Нельзя использовать БП для предсказания содержания других канцерогенных полициклических ароматических углеводородов, но применять его для оценки относительного уровня вполне возможно.

Обращаясь ко второй точке зрения, следует отметить, что в большинстве случаев определение БП не позволяет судить о степени реальной канцерогенной опасности, представляемой всей суммой загрязнителей среды даже тогда, когда ведущими загрязнителями являются соединения группы ПАУ. Все зависит от набора соединений, а также от того, в каком соотношении они присутствуют. При этом, конечно, нельзя исключать, что в некоторых ситуациях, когда качественный и количественный состав загрязнения достаточно стабилен и ведущими канцерогенными загрязнителями являются канцерогенные углеводороды (в ка-

честве примера, по-видимому, можно назвать электролизные цеха с самообжигающимися электродами и др.), уровень БП может отражать и относительную бластомогенную опасность всего загрязнения. Однако подобная ситуация все же является скорее исключением из правила. В каждом конкретном случае должно производиться обоснование возможности использования БП в этих целях.

Следует подчеркнуть, что нельзя необоснованно расширять истолкование информации, получаемой при определении БП, но в то же время не оправдан и отказ от преимуществ, которые она дает.

### Природные источники и естественный уровень ПАУ

Уже к концу 60-х годов после широких исследований, проведенных в СССР, а также в других странах (ФРГ, Франция, США), стало ясно, что в природе (в почве, водоемах, растительности) существует такой уровень БП, который можно определить словом «фоновый». Речь шла о минимальных концентрациях БП и других ПАУ, постоянно обнаруживаемых в различных объектах окружающей среды. Встал вопрос, каково происхождение этих ПАУ — естественное (природное) или техногенное, связанное с глобальным распространением загрязнений.

Первым предположение о возможности природного происхождения ПАУ высказал М. Blumer [304], обнаруживший в почве лесов и полей БП и другие ПАУ. По его мнению, это могло быть результатом низкотемпературного пиролиза древесины, жизнедеятельности организмов и превращения растительных органических веществ в торф и бурый уголь. Однако экспериментального обоснования этой гипотезы автор не дал.

Начиная с 1965 г. появляются публикации, в которых экспериментально обосновывается возможность формирования «нормального уровня» [376] ПАУ с участием различных организмов (растения, микроорганизмы). Многие исследователи [32, 312, 376, 423, 447] пришли к выводу, что в растительных организмах, а также при участии некоторых микроорганизмов идет синтез ПАУ [80]. В то же время в других исследованиях [382, 546, 552] были получены отрицательные результаты.

В цитированных работах не всегда можно было исключить возможность экзогенного поступления БП и других ПАУ в растительные организмы. Это не позволяло сделать окончательный вывод о реальности существования биогенного синтеза названных соединений растительными организмами.

Для выяснения рассматриваемого вопроса нами [87, 143] был проведен специальный эксперимент, в котором была устранена возможность экзогенного поступления ПАУ в растения (табл. 2).

Как видно из табл. 2, содержание БП в зеленой части проростков увеличилось примерно в 10 раз, а в корнях — в 2—4 раза по сравнению с количеством его в семенах. Полученные результаты

Таблица 2. Содержание БП в культурах в эксперименте по проращиванию семян (мкг/кг сухого вещества,  $M \pm m$ )

Злаки	Исходные семена	Зеленая часть проростков	Корни проростков
Пшеница	$1,58 \pm 0,08$	$19,73 \pm 2,79$	$8,44 \pm 2,70$
Рожь	$0,74 \pm 0,07$	$8,01 \pm 0,61$	$1,60 \pm 0,10$
Овес	$1,27 \pm 0,06$	$14,30 \pm 0,78$	$5,05 \pm 0,38$

мы считаем подтверждением возможности синтеза ПАУ растительными организмами.

По-видимому, одной из причин противоречивости данных, полученных разными авторами при изучении синтеза БП и других ПАУ растительными организмами, могут быть различия в сроках учета результатов. Можно думать, что сразу после проращивания (длительность наблюдения 4 дня [552]) и в поздние сроки развития (12—16 недель [382]) интенсивность синтеза существенно отличается от периода быстрого нарастания зеленой массы, наступающего после появления всходов (2—3 недели [312, 376]). С развитием растений в них происходит изменение содержания и перераспределение БП таким образом, что концентрация его относительно уменьшается и становится подобной той, которую обнаруживаем во взрослых растениях (до 1—5 мкг/кг сухого вещества). Возможно также, что растения различных видов в разной степени обладают способностью синтезировать полициклические углеводороды.

Таким образом, результаты этого строго контролируемого эксперимента позволяют утверждать, что в процессе роста и развития по крайней мере некоторых видов растений происходит образование БП и других ПАУ.

Большой интерес представляет возможность синтеза канцерогенных ПАУ микроорганизмами. Впервые этот вопрос изучался М. Кногг и D. Schenk [423], которые как будто бы подтвердили возможность синтеза ПАУ рядом бактерий (*E. coli*, *Proteus vulgaris*, *Ps. fluorescens*, *Serratia macescens* и др.).

Р. Niauxsat с соавт. [465] изучали возможность синтеза БП тремя видами морского фитопланктона (*Coccolithus*, *Isochrysis* sp., *Platymopus* sp.). Начиная с четвертого месяца культивирования в культурах фитопланктона обнаруживали БП. Дальнейшие исследования этих авторов показали, что к синтезу БП способны как некоторые бактерии (*Alcaligenes*, *Enterobacter*), загрязняющие культуры фитопланктона, так и фитопланктон, освобожденный от бактерий путем обработки пенициллином.

Опыты по изучению возможности биосинтеза БП в лесной почве провели L. Mallet и M. Tissier [447]. По их данным, вне-

Таблица 3. Современный фоновый уровень БП в биосфере

Объект изучения	Содержание БП, мкг/кг сухого вещества
Атмосферный воздух *, мкг / м <sup>3</sup> :	
над континентом	0,0001—0,0005
над океаном	0,00001
Почва	до 1—5**
Растительность	до 1—5
Пресноводные водоемы	
вода (мкг / л)	~0,0001
донный песок	до 1—3
водные растения	до 1—3

\* По Т. А. Алексеевой и Т. А. Теплицкой [2].

\*\* Для некоторых почв (чернозем, торфяники) характерен более высокий уровень БП (15—20 мкг/кг), что определяется спецификой этих почв (высокое содержание органических веществ, микробный состав и т. д.).

ными источниками. В этом его отличие от современного фонового уровня ПАУ — минимального уровня этих соединений, обнаруживаемого в различных объектах биосферы, в формировании которого участвуют как природные источники, так и глобальные техногенные загрязнения (переносимые воздухом выбросы фабрик, самолетов и т. п.; распространяемые течениями загрязнения рек, морей и океанов и др.).

На основании собственных результатов изучения БП во многих сотнях образцов воды, почвы и растительности, а также по ли-

тературным данным, современный фоновый уровень БП может быть представлен следующим образом (табл. 3).

Приведенные материалы не позволяли произвести дифференцированную оценку вклада природных и техногенных источников в образование современного фонового уровня ПАУ, что представлялось важным, так как эти данные могли бы послужить отправной точкой при оценке степени техногенного загрязнения биосферы. Кроме того, мы считали открытие природных источников канцерогенных ПАУ обязательным, но недостаточным условием для утверждения о возможности существования природного уровня этих соединений, так как при изучении современных образцов почвы, воды и растительности нельзя исключить элемент техногенного загрязнения среды канцерогенными углеводородами. Выход был найден, когда мы обратились к исследованию вечномерзлых грунтов, находящихся в течение многих тысячелетий в состоянии, при котором приостановлена жизнедеятельность микроорганизмов, законсервированы продукты метаболизма, сведены до минимума окислительно-восстановительные процессы и т. п.

Образцы грунта отбирали в зоне вечной мерзлоты в северо-восточном регионе СССР (Магаданская обл., север Якутской АССР) (рис. 2) во время экспедиций 1977—1981 гг., организованных совместно с сотрудниками Северо-Восточного комплексного НИИ ДВНЦ АН СССР (Б. И. Черненко, В. К. Рябчун). Определение возраста почвенных горизонтов, из которых производился отбор образцов, осуществлено сотрудниками этого института (см. табл. 1 и 2).

На первом этапе (1977 г.) было изучено содержание БП в

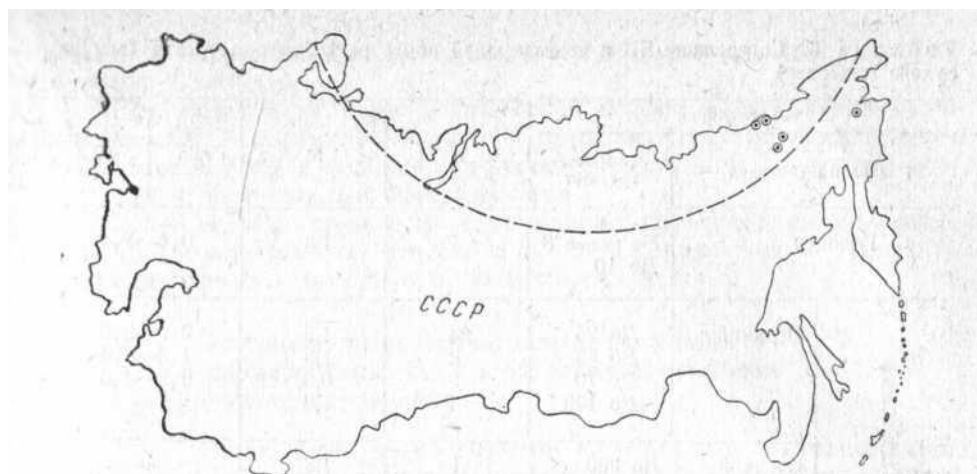


Рис. 2. Места отбора проб вечномерзлого грунта для определения БП.

грунтах, отобранных в Анадырском районе Чукотского национального округа, возраст которых не превышал 10 тыс. лет (табл. 4). Уже эти материалы подтвердили присутствие БП в мерзлых грунтах 10-, 100-летней, 3—4- и 10-тысячелетней давности. Последующие исследования значительно расширили временные рамки, доведя возрастную границу изученных грунтов до 2,5 млн. лет (табл. 5). Во всех образцах почвы был обнаружен БП, причем его уровень был очень близок к современному фоновому уровню этого канцерогена в почве. Наблюдения позволили сделать вывод о том, что современный фоновый уровень БП и других ПАУ также в значительной мере определяется существованием природных источников этих соединений. Там же, где мы имеем существенное

Таблица 4. Содержание БП в образцах вечномерзлой почвы возраста до 10 тыс. лет, отобранных в Чукотском национальном округе [89]

Возраст мерзлоты	Число проб	Содержание БП, мкг/кг сухого вещества
Деятельный слой торфяносуглинистая почва суглинок	3	3,2±1,3
	4	3,2±0,7
Несколько десятков лет	4	3,8±1,5
	4	3,6±1,2
Несколько сотен (тысяч?) лет	6	4,9±2,1
	3	2,3±1,0
Не менее 3,5—4 тыс. лет	7	4,4±0,9
Не менее 10 тыс. лет	5	5,2±1,7
	7	3,9±0,6
	3	5,0±2,0

Таблица 5. Содержание БП в вечномёрзлой почве различного возраста (мкг/кг сухого вещества)

Геохронология		n	M	min	max
Раздел и подраздел	Возраст, тыс. лет				
Голоцен		Не менее 8 До 10	7	1,3	0,4—2,4
Плейстоцен	Верхний	До 25	24	1,5	0,9—5,8
		До 45	2	1,3	1,3—1,4
		До 70	9	0,8	0,1—1,5
		До 100	1	1,2	—
Средний		До 250	1	1,3	—
Нижний		До 750	4	1,7	0,6—4,8
Плиоцен верхний		До 2500	2	4,3	2,7—5,9
Всего			50	1,6	0,4—5,9

превышение фонового уровня, речь идет об антропогенном (техногенном) загрязнении, источники которого с каждым десятилетием становятся все более многочисленными.

Каково количество БП природного происхождения, поступающего ежегодно в биосферу? Подсчитать его чрезвычайно сложно. Слишком мало мы знаем о биосинтезе этого канцерогена и других ПАУ с участием растительности и микроорганизмов, недостаточны наши знания и о массе синтезирующих эти углеводороды организмов на Земле.

Известно, что биомасса лесов исчисляется цифрой в 300 млрд. т (сухого вещества). Общая биомасса всех растительных организмов океана, по расчетам советского гидробиолога В. Г. Богорова, составляет 107 млрд. т. Общая биомасса бактерий и других микроорганизмов еще не поддается определению, но, несомненно, превышает биомассу животных [34]. Если принять, что синтезировать ПАУ могут многие, а может быть, и все растительные организмы, а также значительная часть микроорганизмов (допущение на данном этапе достаточно спорное), то даже при синтезе каждым килограммом живого вещества 1 мкг БП речь может идти о «наработке» тысяч тонн этого вещества ежегодно.

Источник абиогенного синтеза ПАУ — вулканизм — обуславливает поступление в биосферу от нескольких до десятков тонн БП с пеплами и, по-видимому, десятки или сотни тонн с лавовым материалом (в последнем случае при расчете мы ис-



ходили из условного содержания БП в лавовом материале на уровне 1 мкг/кг).

При этих расчетах не учитывается весьма значительное количество БП и других ПАУ, «высвобождающихся» из земной коры в процессе угле- и особенно нефтедобычи, а также с другими возможными источниками углеводородов.

В целом, основываясь на современных представлениях, можно, по-видимому, принять, что ежегодно в биосферу могут поступать тысячи тонн БП природного происхождения.

#### **Антропогенные (техногенные) источники канцерогенных ПАУ и обуславливаемые ими уровни загрязнения**

Основными техногенными источниками канцерогенных ПАУ являются промышленность и транспорт. Существуют различные подсчеты, характеризующие количество БП, поступающего в биосферу в результате хозяйственной деятельности человека. Так, по подсчетам американских ученых, в атмосферу США поступает ежегодно 1300 т БП; в результате утечки нефти в океан каждый год поступает около 5 т БП [530]. В мире, согласно расчетам М. Suess [528], в атмосферу выбрасывается 5044 т этого канцерогена. Как бы ни были приблизительны эти расчеты, очевидно, что техногенное загрязнение биосферы канцерогенными ПАУ в местах расположения промышленных предприятий, интенсивного транспортного движения, в населенных пунктах (отопительные системы) многократно превышает современный фоновый уровень этих соединений. Наш опыт изучения степени загрязненности окружающей среды канцерогенными ПАУ позволил рекомендовать следующую шкалу оценки загрязнения (табл. 6).

Сопоставление этих данных с фоновым уровнем БП дает представление о роли техногенных источников в формировании современного уровня загрязнения биосферы канцерогенными углеводо-

**Таблица 6. Шкала оценки степени загрязнения объектов внешней среды БП (мкг/кг или л) [80]**

Объект изучения	Степень загрязнения		
	умеренная	значительная	большая
Почва	До 20—30	31—100	< 100
Растительность	До 10	11—20	< 20
Вода	До 0,005	До 0,01	< 0,01
Объекты водной среды			
донный песок (отложения)	До 20—30	До 100	< 100
высшие водные растения	До 15—20	До 50	< 50
Атмосферный воздух* (мкг/100 м <sup>3</sup> )	0,2—0,3	0,3—1,0	< 1,0

\* По данным [2].

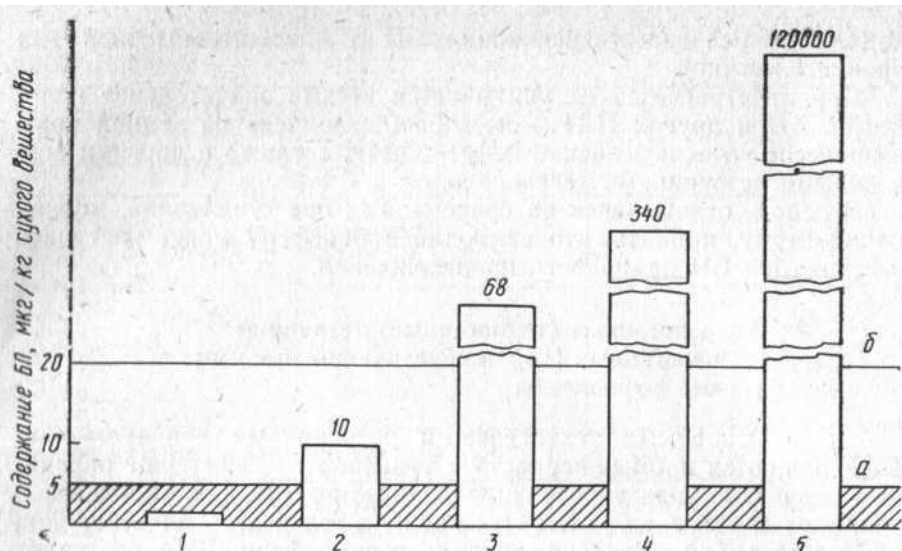


Рис. 3. Содержание БП в почве в зависимости от уровня ее техногенного загрязнения [228, 269, 281, 446]:

*а* — современный фоновый уровень БП в почве; *б* — ПДК БП в почве; 1 — образцы почвы из некоторых сельских районов СССР, где можно было исключить локальные источники загрязнения ПАУ; 2 — образцы почвы, отобранные за полярным кругом в районе г. Киркинес (Норвегия); 3 — образцы почвы с территории аэродрома; 4 — образцы почвы из жилого района крупного современного города; 5 — образцы почвы с территории смолоперегонного завода.

родами. Если современный фоновый уровень БП (по крайней мере в почве) практически совпадает с его природным уровнем, существовавшим на протяжении тысячелетий, то современный уровень техногенного загрязнения среды этим веществом и другими ПАУ в городах и населенных пунктах, в местах расположения промышленных предприятий в десятки, сотни и тысячи раз превышает его (рис. 3, 4). Суть изучения проблемы циркуляции канцерогенных ПАУ в окружающей среде состоит в определении возможных последствий такого загрязнения как с медицинской, так и с общебиологической, экологической точек зрения, а также в разработке возможных профилактических мероприятий и в выявлении тех звеньев этого процесса, которые могут быть использованы в целях профилактики.

Техногенные источники канцерогенных ПАУ — это первое и наиболее важное звено в схеме циркуляции канцерогенных ПАУ с точки зрения возможности профилактики загрязнения ими окружающей среды (см. рис. 1). Изъятие из технологического процесса канцерогенных соединений, замена их неканцерогенными, изменение технологии, ведущее к снижению образования этих соединений, — вот основные направления, позволяющие уменьшить образование канцерогенов, в частности ПАУ, непосредственно в техногенных источниках. Примером этому является замена при производстве алюминия самообжигающих электродов предвари-

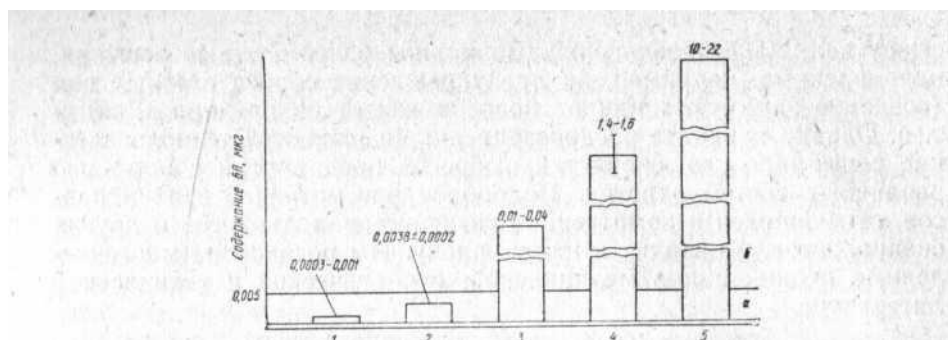


Рис. 4. Содержание БП в воде пресноводных водоемов в зависимости от уровня их техногенного загрязнения [30, 79, 83, 122, 285]:

*а* — современный фоновый уровень БП ( $\sim 0,0001$  мкг/л); *б* — ПДК БП в воде водоемов; 1 — образцы воды из десяти озер Эстонии; 2 — средний уровень БП в умеренно загрязненных водоемах промышленной области (Московская обл.); 3 — образцы воды из водоема, загрязненного сточными водами; 4 — образцы воды из водоема в 500 м ниже места сброса сточных вод; 5 — то же в 15 м ниже места сброса сточных вод.

тельно обожженными. В результате этого выбросы смолистых веществ и БП в атмосферный воздух через аэрационный фонарь электролизного корпуса, например, Таджикского завода, применяющего предварительно обожженные электроды, снизился в 2800 раз по сравнению с содержанием в выбросах равного по производительности корпуса алюминиевого завода с самообжигающимися анодами [111]. Другим примером может служить использование присадок к автомобильному топливу, различного типа нейтрализаторов, применение форкамерно-факельного зажигания, позволяющих в несколько раз снизить образование БП в выхлопных газах автомобилей [229].

Второе звено в схеме циркуляции канцерогенных ПАУ в окружающей среде (вслед за источниками этих соединений) представлено процессом поступления этих соединений в биосферу. Очевидно, что в этом случае не должны рассматриваться процессы, связанные с образованием ПАУ в самой биосфере, т. е. все процессы природного биогенного и абиогенного синтеза БП и других ПАУ. В этом случае синтез уже идет в том или ином объекте биосферы (растения, почва, водоемы, вулканические выбросы и т. п.), что делает бессмысленным рассмотрение путей их поступления в природную среду. Таким образом, процесс поступления канцерогенных ПАУ в биосферу возможен лишь при их техногенном образовании. В этом случае также возможен биогенный (например, на предприятиях микробиологической промышленности) и абиогенный пути возникновения ПАУ, однако антропогенный характер этих процессов позволяет выделить их в особую группу.

Процесс поступления канцерогенов в биосферу — это второй этап, на котором возможно проведение профилактических мероприятий, направленных на снижение загрязнения окружающей среды вообще и канцерогенными ПАУ в частности (см. рис. 1). Оптимальным решением вопроса является создание безотходной технологии, предусматривающей полное устранение выброса в био-

сферу каких-либо соединений. Возможны более частные решения, направленные, например, на предупреждение сброса сточных вод (создание замкнутых циклов водоснабжения на предприятиях) и т. п. Однако наиболее распространенными являются технологические решения с целью очистки выбросов предприятий с помощью различных систем очистки. Подробное рассмотрение этих вопросов, относящихся к компетенции гигиенистов, технологов и других специалистов, не входит в нашу задачу. Им посвящены многочисленные публикации в медицинской, биологической и технической литературе.

### Циркуляция канцерогенных ПАУ в окружающей среде

Процесс циркуляции ПАУ в самом общем виде включает два основных механизма: перераспределение (транслокацию) соединений и их трансформацию, в частности деструкцию. Оба названных механизма реализуются в каждой из составляющих биосферу сред: в атмосфере, литосфере и гидросфере. Несмотря на относительную длительность изучения канцерогенных углеводородов в окружающей среде (свыше 30 лет) остается еще много неясных вопросов, связанных с их циркуляцией в биосфере, хотя основные тенденции можно считать установленными. Ниже мы рассмотрим особенности циркуляции БП в каждой из составляющих биосферу сред.

**Атмосферный воздух.** Рассматривая циркуляцию канцерогенных ПАУ в атмосферном воздухе, нужно прежде всего уточнить, о какой части атмосферы Земли будет идти речь. Атмосфера Земли простирается на десятки километров от ее поверхности и имеет четко выраженное слоистое строение. Нас интересуют в первую очередь тропосфера — самая нижняя часть атмосферы, которая имеет толщину от 8—10 км в полярных широтах до 16—18 км у экватора, а также нижние слои стратосферы с ее озоновым слоем. Особый интерес представляют приземные слои воздуха, в которых концентрируется большая часть загрязнений и которые являются сферой обитания человека.

Первой работой, посвященной определению канцерогенных веществ в атмосферном воздухе, явилось исследование R. Waller [549], в котором автор представил результаты определения БП в образцах воздуха, отбиравшихся в 1949—1950 гг. в восьми городах Англии, включая Лондон. При этом были обнаружены высокие концентрации канцерогена (в Лондоне — до 10—15 мкг/100 м<sup>3</sup>, в Шеффилде — до 6—8 мкг/100 м<sup>3</sup>).

Несколько позднее, в 1953 г., была опубликована работа Б. П. Гуринова и соавт. [55], посвященная изучению БП в атмосферном воздухе городов Москвы, Иванова и Грозного.

Уже в монографии Л. М. Шабада и П. П. Дикуна «Загрязнение атмосферного воздуха канцерогенными веществами» [267] указываются основные источники поступления БП в воздух: выбросы промышленных предприятий и отопительных систем, выхлопные

газы автотранспорта, дорожная пыль. За прошедшее после опубликования этой монографии 25-летие были открыты и изучены новые источники загрязнения атмосферы ПАУ техногенного (авиация) и природного (вулканизм) характера.

При всем разнообразии источников загрязнения атмосферного воздуха БП и другими ПАУ механизм их распространения в биосфере зависит в основном от двух (кроме климатических — ветер и т. п.) факторов: дисперсности частиц, на которых сорбированы углеводороды, и степени удаленности источника загрязнения от поверхности земли.

Наиболее мелкодисперсная часть пыли остается в верхних слоях атмосферы и практического значения для патологии человека не имеет. Частицы средней дисперсности могут длительное время находиться в зоне дыхания человека и формируют тот уровень загрязнения атмосферного воздуха, который регистрируется в городах, на промышленных площадках, автострадах и т. п. Наконец, крупнодисперсная часть пыли оседает на землю на различном расстоянии от источника выброса, определяя в значительной мере уровень загрязнения почвы, растительности, водоемов.

В нижних слоях атмосферы аэрозоли диаметром менее 1 мкм могут не осадаться от нескольких дней до 4—6 недель, а диаметром 1—10 мкм — от нескольких часов до нескольких дней. Значительно уменьшают время пребывания загрязнений в воздухе атмосферные осадки.

Удаление источника загрязнения от поверхности земли существенно сказывается на распространении ПАУ, что особенно проявляется при загрязнениях, вызванных авиацией и вулканизмом. Так, Л. М. Шабада и Г. А. Смирнов [268] впервые показали, что только один газотурбинный двигатель современного самолета за 1 мин работы выбрасывает в атмосферу с отработанными газами 2—4 мг БП. Принимая во внимание современный уровень развития авиационного транспорта (количество самолетов, длительность и дальность их полетов), можно с уверенностью сказать, что на высоте до 10 км в атмосферу выбрасываются многие десятки тонн БП и других полициклических ароматических углеводородов, которые затем распространяются воздушными течениями вокруг земного шара.

Вулканический пепел в зависимости от силы взрыва забрасывается, как правило, на высоту от 1 до 5 км. Во время извержения вулкана Безымянный на Камчатке в 1956 г. эта высота достигла 45 км. Выброшенный материал переносится на громадные расстояния: от нескольких до десятков тысяч километров. Во время извержения вулкана Безымянный его пепел долетел до Великобритании и был обнаружен в Лондоне. При извержении вулкана Кракатау (Индонезия) в 1883 г. мельчайшие вулканические пылинки облетели вокруг Земли почти 2 раза.

Существенный вклад в формирование глобального фонового загрязнения атмосферы БП и другими ПАУ вносит также промышленность.

Современная система мониторинга состояния окружающей среды, осуществляемая в СССР учреждениями Госкомгидромета СССР и включающая определение БП как индикатора относительного уровня канцерогенных ПАУ, позволила получить дополнительные материалы о распространенности этих соединений в атмосфере Земли, их распределении в окружающей среде. По оценке А. И. Шилиной [278], например, около 10 % БП, поступающего в составе техногенного загрязнения в атмосферу, выпадает на подстилающую поверхность в зоне радиусом менее 30 км; 80 % может переноситься высокодисперсными аэрозолями на расстояние более 100 км (до 2000 км) и в глобальном переносе участвует около 10 % БП. Естественно, эта оценка в данном случае носит ориентировочный характер, однако дает представление о наиболее общих закономерностях распределения атмосферных загрязнений.

В атмосферном воздухе БП и другие ПАУ подвергаются воздействию различных физических и химических факторов. Это прежде всего УФ-излучение и фотооксиданты (озон, окислы азота, формальдегид, акролеин, свободные радикалы, органические перекиси и т. п.), особенно в большом количестве накапливающиеся в атмосфере городов.

Действие УФ-излучения на БП и другие ПАУ было обнаружено уже давно и продемонстрировало их изменения под влиянием этого фактора. Ароматические углеводороды с тремя и более кольцами довольно интенсивно поглощают УФ-радиацию ( $\lambda \sim 300$  нм) и фотоокисляются. Однако проведенные исследования показали, что для разрушения канцерогенных углеводородов необходимо длительное воздействие УФ-излучения, измеряемое десятками и сотнями часов (до двух недель). Кратковременное облучение малоэффективно. В результате действия УФ-излучения на БП образуются БП-хиноны [450].

Процесс фотоокисления ПАУ значительно ускоряется присутствующими в атмосферном воздухе фотооксидантами. Еще Н. Falk с соавт. [354] установили, что в условиях лос-анжелеского тумана, характеризующегося наличием значительных количеств фотооксидантов, БП разрушался значительно быстрее (50 % в течение 1 ч).

Экспериментальные исследования J. Butler с соавт. [320] показали, что роль загрязняющих воздух соединений в этом процессе существенно различается. Если в воздухе, содержащем 5 ppm  $SO_2$ , уровень сорбированного сажей БП и других ПАУ остается неизменным в течение всех 99 дней наблюдения, то в воздухе, содержащем 10 ppm  $NO_2$ , постепенно снижается уровень углеводородов за счет реакции нитрования. В результате этого образуются неканцерогенные нитропроизводные БП: 6-нитро-БП, 7-нитро-БП.

Наиболее активным оксидантом, входящим в состав атмосферных загрязнений, является озон, который способен активно взаимодействовать с канцерогенными ПАУ. В небольших концентрациях (0,01—0,04 мг/м<sup>3</sup>) озон присутствует в приземном слое атмосферы повсеместно. В атмосфере городов его содержание может достигать значительных концентраций. Так, в воздухе некоторых

крупных американских городов концентрация озона достигала 0,6—1 мг/м<sup>3</sup>. Учитывая сильные окислительные свойства озона, можно предположить, что именно он оказывает наибольшее разрушающее действие на БП и другие канцерогенные ПАУ.

Было бы упрощением считать, что рассмотренными факторами исчерпываются все возможные механизмы самоочищения атмосферного воздуха от ПАУ. Однако можно, по-видимому, считать их основными. Новые исследования помогут внести большую ясность в этот вопрос.

**Почва и растения.** Основные закономерности циркуляции БП и других ПАУ в почве описаны в монографии Л. М. Шабада [265]. Это накопление в почве, деструкция с участием почвенных микроорганизмов, возможность перехода в растения. Позднее, при обосновании ПДК БП в почве, осуществленном сотрудниками\* Всесоюзного онкологического научного центра АМН СССР, Научно-исследовательского института общей и коммунальной гигиены им. А. Н. Сысина АМН СССР и Киевского научно-исследовательского института общей и коммунальной гигиены им. А. Н. Марзеева Минздрава УССР, были обобщены результаты, полученные по следующим группам показателей: 1) влияние БП на самоочищающую способность почвы и почвенный микробоценоз (общесанитарный показатель); 2) возможность перехода в воду (миграционный водный показатель) и 3) переход БП в растения (транслокационный показатель). В ходе работы собран, сопоставлен и обобщен наиболее существенный материал по рассматриваемой проблеме, накопленный к 1979 г. в СССР и за рубежом, который и положен в основу данного раздела. Ранее он был опубликован в статьях А. П. Ильницкого с соавт. [88], В. М. Перелыгина, Н. И. Тонкопий с соавт. [164] и др.

Анализируемые материалы получены в ходе исследований, проводившихся как в лабораторных, так и натуральных условиях. Опыты ставились в основном на дерново-подзолистой суглинистой почве и лишь в отдельных случаях на черноземной. Опытные сосуды выдерживали при комнатной температуре (18—22 °С) и оптимальной влажности (60 % полной влагоемкости). Опыты проводились в 2- и 3-кратной повторности. БП вносился в почву сосудов в виде чистого вещества и в составе продукта переработки сланцев (препарат нэрозин). Количественное определение БП производилось с применением спектрально-люминесцентной методики, основанной на эффекте Шпольского. В этих исследованиях прежде всего была подтверждена значительная стабильность БП в почве.

\* От Всесоюзного онкологического научного центра АМН СССР в работе участвовали Л. М. Шабада, А. П. Ильницкий, В. С. Мищенко, Л. Г. Соленова; от НИИ общей и коммунальной гигиены им. А. Н. Сысина АМН СССР — В. М. Перелыгин, Н. И. Тонкопий, С. А. Агрэ, Е. Э. Новикова, А. Ф. Перцовская, Е. В. Филимонова, Г. Е. Шестопалова; от Киевского научно-исследовательского института им. А. Н. Марзеева Минздрава УССР — Н. Я. Янышева, И. С. Киреева, Н. А. Павлова.

Проведенные прямые опыты свидетельствуют о том, что скорость деструкции БП в почве находится в определенной зависимости от ее рН, количества внесенного вещества, влажности, а также от некоторых других факторов. Наибольшее количество вещества разрушается в кислых почвах. Так, в первые 10 суток при рН 4,5 разрушалось в среднем 95 %, при рН 6,6—85,6 % и при рН 7,2—49,2 % внесенного количества БП [239]. Для деструкции БП в дерново-подзолистой почве при внесении 100 мкг/кг в лабораторных условиях понадобился 1 мес, в натуральных условиях Подмосковья при внесении БП с сажой — 15 мес. При внесении БП в составе нэрозина в том же количестве в условиях Павлодарской области через 14 мес обнаружено 15 %, а в условиях Ферганской области (луговые сазовые среднесоленые почвы) через год найдено 6—11,4 % исходного количества вещества.

Значительный интерес представили результаты изучения влияния БП на биологическую активность почвы, включающего исследование процессов нитрификации и изменения почвенного микробоценоза [237—239]. Они позволили сделать вывод о том, что наиболее чувствительными к действию БП оказались почвенные микроорганизмы и *E. coli*. Уже при концентрации 40 мкг/кг почвы проявляется достоверное влияние БП на сапрофитные микроорганизмы, количество которых резко снижается, а также на грибы, количество которых, наоборот, резко увеличивается. На отдельные микроорганизмы влияет БП в более высоких концентрациях: слабое угнетающее действие в первые трое суток на споровые бактерии проявляет БП в концентрации 60 мкг/кг; действие БП в концентрации 100 мкг/кг на актиномицеты в эти же сроки ведет к некоторому увеличению их количества. В загрязненной БП почве на протяжении всего опыта отмечается устойчивая тенденция к увеличению численности микроскопических грибов. Реакция микроорганизмов в почве усиливается пропорционально увеличению концентрации БП. При тех же концентрациях БП, при которых регистрируются изменения в почвенном микробоценозе, отмечается торможение процесса самоочищения почвы от бактерий группы кишечной палочки. Так, в почве, содержащей до 100 мкг/кг БП, обнаруживается в 2,5 раза больше *E. coli*, чем в контрольной. При увеличении концентрации БП (100—10000 мкг/кг) эта разница становится более значимой.

Процесс нитрификации оказался менее чувствительным к действию БП. При содержании канцерогена в почве до 1000 мкг/кг отмечено стимулирующее влияние БП на процессы нитрификации, особенно выраженное при концентрации БП 100 мкг/кг. Некоторое угнетение процесса нитрификации появилось лишь при концентрации БП 10000 мкг/кг почвы.

Приведенные результаты представляют собой яркий пример возможного неспецифического влияния канцерогенного фактора на биоценоз — одно из важных направлений онкоэкологии [25].

Особое внимание было уделено изучению возможности миграции БП из почвы в грунтовые воды. В условиях эксперимента



при загрязнении почвы БП до 5000 мкг/кг и трехмесячной промывке колонок (всего 1740 мл воды, что соответствует по средним многолетним данным сумме осадков наиболее влажных месяцев в условиях Подмоскovie) миграция БП по профилю почвы не обнаружена. В то же время при нанесении этого канцерогена на поверхность третичных песков и серозема (высота колонок 1 м) в составе нэрозина (концентрация БП 500—700 мкг/кг) и орошении водой в количестве 396 мм/м<sup>2</sup> в фильтрате обнаружился БП, правда, в концентрациях значительно ниже ПДК БП в воде (0,005 мкг/л) (табл. 7).

Эти данные коррелируют с результатами натуральных наблюдений, свидетельствующих о том, что миграция БП в глубокие слои почвы (75—100 см) обнаруживалась в большинстве случаев лишь при загрязнении пахотного слоя на уровне тысяч микрограммов этого вещества. Содержащиеся в почве БП и другие ПАУ, как правило, не представляют опасности для питьевого водоснабжения [395].

Приведенные результаты позволили осветить новые, ранее малоизвестные стороны поведения БП в почве, однако наибольший интерес для нас представляло изучение возможности накопления этого канцерогена растениями.

Натурные исследования, проведенные в Павлодарской и Ферганской областях, показали, что подавляющая часть БП, поступившего на поверхность почвы в составе нэрозина, задерживается в первых 30 см грунта, т. е. в пахотном слое (табл. 8).

В ходе исследования возможности применения нэрозина в народном хозяйстве изучалась способность ряда сельскохозяйственных растений накапливать БП. С этой точки зрения были изучены

Таблица 7. Результаты изучения миграции БП, внесенного в составе нэрозина, по профилю почвы в течение 90 суток

Концентрация БП в почве, мкг/кг	Концентрация БП в фильтрате при нанесении нэрозина на	
	третичные пески	серозем
100	Следы	0,0001
500	0,007—0,003	0,0005—0,0014
Контроль	0,0001	0,0001

Таблица 8. Распределение БП, внесенного в составе нэрозина в почве

Горизонт, см	Содержание БП в почве, мкг/кг сухого вещества			
	Павлодарской обл.		Ферганской обл.	
	Контроль	Доза нэрозина	Контроль	Доза нэрозина
0—10	0,8	238,0	4,7	235,0
10—20	0,8	95,0	4,9	46,0
20—30	0,1	9,0	4,4	9,0

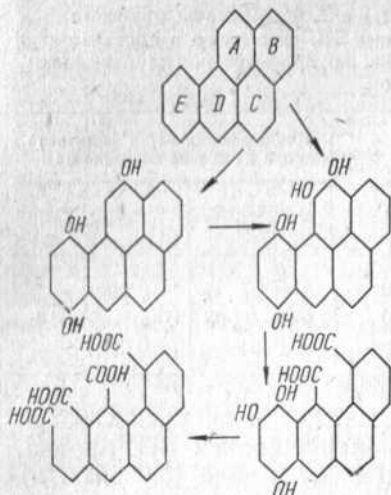


Рис. 5. Гипотетическая схема расщепления БП в растительных организмах [67].

зерновые (пшеница, рожь, ячмень) и масличные (хлопчатник, подсолнечник и кукуруза) культуры, а также картофель и виноград. При этом нагрузка БП на 1 м<sup>2</sup> почвы достигала 4—24 мг. Повышение концентрации канцерогена в зерне в этих условиях наблюдалось в отдельных случаях лишь при поступлении 24 мг БП на 1 м<sup>2</sup> почвы (т. е. при использовании нэрозина в дозе 3 т/га). Отмечалось также увеличение содержания БП в оболочке картофеля (что может быть объяснено ее загрязнением в результате непосредственного контакта с почвой), тогда как в съедобной части клубня оно не изменялось. Наконец, в ряде случаев незначительно увеличивалась концентрация БП в семенах подсолнечника.

Результаты исследований свидетельствуют, что не всякое загрязнение почвы БП и другими ПАУ ведет к накоплению этих соединений в растительности. Количественные параметры этого процесса были изучены Н. Я. Янышевой и сотр. [106, 289], которые показали, что только в случае превышения уровня БП в почве, равного 1000 мкг/кг, наблюдается увеличение концентрации БП в произрастающих на ней растениях. То значительное увеличение содержания БП в растительности, которое наблюдается в промышленных районах, в окрестностях крупных городов, объясняется главным образом седиментационным загрязнением из атмосферы. Сказанное поясняет, почему в Европе (в условиях большого общего загрязнения среды) в сельскохозяйственных растениях содержится больше БП и других ПАУ, чем в СССР. По нашим расчетам [89], в организм жителя Европы с продуктами питания растительного происхождения в течение года может поступить в 5—10 раз больше БП, чем в организм человека в СССР (1117—2205 и 220 мкг соответственно).

БП не только поступает в растения, но и активно метаболизируется ими. Исследования, проведенные в Институте биохимии растений АН ГССР [65, 67], показали, что канцероген, усвоенный корнями, транспортируется затем к листьям, и в листьях идет процесс его деструкции. Эксперименты с <sup>14</sup>C-7,10 БП показали, что радиоактивными становятся все органы растения, радиоактивен также конечный продукт деградации <sup>14</sup>CO<sub>2</sub>.

Цитированными исследованиями было показано, что в процессе деструкции расщепляются кольца А и Е молекулы БП (рис. 5). Авторы считают, что деградация молекулы БП протекает с расщеплением нескольких колец.

Таблица 9. Допустимые уровни БП в почве по отдельным показателям

Показатель	Содержание БП в почве, мкг/кг								
	10	20	40	60—100	100—200	500	1000	5000	10000
Общесанитарный процесс нитрификации								Д	+
влияние на почвенный микробоценоз		Д	+	+	+	+	+	+	+
влияние на <i>E. coli</i>		Д	+	+		+	+	+	+
Миграционный водный						Д	+	+	+
Транслокационный					Д		+	+	+

Примечание. Д—допустимый уровень; +—наличие влияния БП.

Аналогичные наблюдения были сделаны Т. В. Девдариани с соавт. [56] в отношении бенз(а)антрацена-9-<sup>14</sup>С (БА). На их основании исследователи сделали вывод о том, что в растительном организме молекулы БА гидроксилируются с образованием оксипроизводных, причем происходит окислительное расщепление ароматического кольца.

Это важные наблюдения, которые позволяют рассматривать поступление БП и других ПАУ в растения не только как процесс перераспределения канцерогенных углеводов, но и как процесс их деструкции и обезвреживания. В свете изложенных фактов становится понятным накопление БП растениями при увеличении содержания этого углеводорода в почве, на которой они растут. Увеличение БП в почве ведет к возрастанию его поступления в растения, где происходит его деструкция. Однако после превышения способности растительного организма метаболизировать БП (а это происходит, по-видимому, при увеличении содержания БП в почве до уровня 1000 мкг/кг и более) начинается его накопление.

Подобная гипотетическая схема удовлетворительно объясняет на современном этапе основные моменты во взаимоотношениях системы «почва — растение», хотя остается много неясных вопросов. Одним из них является, в частности, возможное существование в почве соединений разного состава, повышающих растворимость БП и других ПАУ в воде и способствующих их проникновению в растения [162].

Большинство из изложенных в настоящем разделе материалов было использовано при разработке ПДК БП в почве. Допустимые уровни, определенные в ходе этой работы по отдельным показателям, представлены в табл. 9.

Приведенные данные показывают, как изучение процессов циркуляции канцерогенов в окружающей среде может быть использовано в целях профилактики. Комплексный подход, примененный при оценке допустимого уровня БП в почве, позволил определить его допустимые уровни не только с точки зрения их опасности для человека, но и для биоценозов (в данном случае — для микробноценоза почвы).

**Поверхностные водоемы.** Наиболее изученным разделом проблемы циркуляции ПАУ в окружающей среде является, по-видимому, ее «водная часть».

Первые публикации, посвященные проблеме загрязнения водоемов канцерогенными веществами, появились в мировой литературе свыше 30 лет назад. В них были представлены результаты изучения БП в морской среде [518]. Лишь десять лет спустя аналогичные исследования были начаты в пресноводных водоемах [311, 445]. В последующие десятилетия изучению канцерогенных ПАУ в различных объектах морской среды и пресноводных водоемах были посвящены многочисленные исследования. Анализ этих материалов дан в монографии Л. М. Шабада [265], а также в написанной нами главе в монографии [102].

Как и в других средах биосферы (воздух, почва), циркуляция ПАУ в водной среде включает две основные группы процессов: 1) распределение поступивших в водоем ПАУ между различными объектами водной среды (вода, донные отложения, бентос, планктон и т. п.), возможность их накопления, перераспределения и распространения с водой на значительные расстояния; 2) включение канцерогенных ПАУ в циклы превращений, направленных на их деструкцию, снижение концентрации в водоеме (собственно самоочищение водоемов от канцерогенных ПАУ).

Процесс перераспределения канцерогенов между различными объектами водной среды имеет ряд общих моментов независимо от размера и характера водоема (озеро, река, море). Степень и выраженность этих процессов может существенно отличаться, но общая направленность их во многом аналогична.

Начальный этап превращений, происходящих с канцерогенными ПАУ, поступающими в водоем, в большой мере зависит от того, каково агрегатное состояние этих веществ в момент поступления. Если канцерогены сорбированы на каких-либо частицах (а в большинстве случаев это именно так), то они оседают вместе с ними на дно в непосредственной близости от источника загрязнения. Меньшая часть, поступающая в воду в растворенном состоянии, распространяется с водой на значительные расстояния (доля канцерогенов, растворенных в воде, в решающей степени зависит от присутствия веществ, увеличивающих их растворимость в воде). БП и другие углеводороды, осевшие на дно, определяют уровень загрязнения донного песка и донных отложений этими веществами. Отсюда ПАУ поступают в водоросли, высшие водные растения, которые, отмирая, являются одним из источников поступления канцерогенов в донный песок и отложения. Канцерогенные ПАУ,

находящиеся в воде в растворенном состоянии, способны накапливаться в микропланктоне, который, отмирая, также поступает в песок и отложения. Часть этих веществ из донных отложений может вымываться водой и распространяться с ней. Рыбы, моллюски, поедая водоросли, планктон, фильтруя загрязненную воду, также аккумулируют канцерогенные углеводороды. Наконец, в последнее время установлено, что часть ПАУ из водоема может поступать в атмосферный воздух\*.

Проведенные нами наблюдения показали существенные связи между загрязнением БП воды и содержанием этого углеводорода в других объектах водной среды — аккумулярование происходило во всех изучавшихся организмах водоема. Если принять концентрацию БП в воде за единицу, то в донном песке его содержание будет в среднем в  $10^2$ — $10^4$  раз выше, в донных отложениях загрязненных водоемов в  $10^4$ — $10^5$  раз, а в водных растениях в  $10^3$ — $10^4$  раза выше, чем в воде. После установления этой общей закономерности было предпринято изучение некоторых более частных моментов, связанных с распределением БП в объектах водной среды.

Анализируя распределение БП, поступающего в водоем, мы предприняли попытку более точно (количественно) определить связь между уровнем БП в воде и других объектах водной среды. В частности, нас интересовало, существует ли корреляция между уровнем БП в воде и донном песке (отложениях) водоемов промышленных областей. При выборе объектов исследования мы руководствовались следующими соображениями. Во-первых, и вода, и донный песок (отложения) наиболее доступны для изучения. Во-вторых, при исследовании они требуют менее длительной и сложной обработки, чем другие объекты водной среды (водные растения, рыбы и т. п.), так как в большинстве случаев отсутствует необходимость в хроматографическом фракционировании (при определении спектрально-флуоресцентным методом, основанном на эффекте Шпольского в модификации А. Я. Хесиной). Оба эти обстоятельства представлялись весьма существенными с практической точки зрения, так как установление корреляции между содержанием БП в воде и донных отложениях водоемов должно было дать возможность впоследствии судить об уровне этого углеводорода в одном из объектов по содержанию его в другом.

Статистическая обработка позволила получить интересные результаты. Оказалось, что между содержанием БП в воде изученных водоемов и донном песке (отложениях), отобранных в этих же водоемах, количественная связь отсутствовала. При обработке данных, полученных в результате изучения проточных водоемов (реки), коэффициент корреляции был близок к нулю ( $r=0,141$ ); при

\* В работе G. Southworth [521] указывается, например, что содержание БП в воде может уменьшиться на 50 % за счет испарения при перемещении воды с течением реки на расстояние, значительно превышающее 100 км. С увеличением скорости течения реки скорость улетучивания БП и других ПАУ несколько увеличивается, однако и в этом случае она не играет существенной роли в очищении водоемов от ПАУ.

обработке аналогичных материалов, полученных в результате изучения водохранилищ, там, где скорость движения воды была значительно меньше, коэффициент корреляции равнялся 0,54, т. е. как будто имела место заметная связь, однако при оценке коэффициента корреляции было установлено, что он несущественно отличается от нуля.

Полученные данные могут быть объяснены следующим образом: связь между содержанием БП в воде водоемов в момент отбора пробы и уровнем этого углеводорода в донном песке отсутствует, поскольку содержание БП в воде определяется недавним загрязнением воды, тогда как уровень в донном песке формируется в течение более или менее длительного времени. Очевидно, что сопоставление таких показателей не всегда правомерно. Оно допустимо в тех случаях, когда уровень БП в воде в достаточной степени стабилен, например при наличии постоянно действующих мощных источников загрязнения. В этих условиях концентрация БП, определяемая в каждый данный момент, в достаточной степени характеризует его содержание в любой другой отрезок времени\*.

Таким образом, в большинстве случаев при изучении загрязнения какого-либо водоема БП и другими ПАУ может быть недостаточно их определения только в воде или только в донном песке, водных растениях. Необходимо определить БП минимум в двух видах объектов водной среды, один из которых (вода) характеризует недавнее загрязнение водоема этими веществами, а другой (песок или водные растения) — длительное загрязнение.

Иные результаты были получены при изучении связи между содержанием БП в донном песке (отложениях) и водных растениях. В частности, статистическая обработка показала, что между содержанием БП в донном песке и водных растениях сельских районов существует высокая степень тесноты связи ( $r=0,78$ ). Установлено, что коэффициент корреляции существенно отличается от нуля. Уравнение регрессии  $y_x=0,34x+1,09$  позволило графически изобразить зависимость между уровнем БП в донном песке и водных растениях.

Проведенные вслед за этим расчеты, основанные на результатах изучения БП в донном песке (отложениях) и водных растениях как сельских районов, так и промышленных областей, подтвердили наличие прямой корреляционной связи ( $r=0,88$ ). Высокая степень связи между этими показателями дала возможность воспользоваться уравнением регрессии ( $y_x=0,22x+0,76$ ), которое позволяет по результатам определения БП в песке определять его примерное содержание в водных растениях, и наоборот.

Мы остановились подробно на рассмотрении некоторых количественных закономерностей перераспределения БП между объек-

\* Это предположение было подтверждено Ж. Л. Лембик [122], которая, изучая водоем с постоянно действующим мощным источником загрязнения канцерогенными ПАУ, показала существование прямой корреляции между уровнем БП в воде и донных отложениях ( $r=0,74$ ), а также в воде и водорослях.

Таблица 10. Содержание БП в образцах воды, водных растений и моллюсков, собранных в Москве-реке

Объект исследования	Содержание БП, мкг/кг или л		Примечание
	Июнь	Июль	
Вода	0,0003	0,0005	—
Водные растения	2,1—2,8	1,5—3,0	Сухое вещество
Моллюски ( <i>Unio pictorum</i> )	0,03—0,13	0,7—1,2	Сырое вещество

Таблица 11. Содержание БП в моллюсках, собранных в водоеме до сброса сточных вод и после него

Объект исследования	Содержание БП в моллюсках, мкг/кг сырой массы				
	До сброса сточных вод			После сброса сточных вод	
	<i>Unio pictorum</i>	<i>Dreissena polymorpha</i>	<i>Viviparus</i>	<i>Unio pictorum</i>	<i>Anadonta piscindis</i>
Тело моллюска	10,3±1,17	3,36±0,14	1,68±0,08	12,0±0,5	2,21±0,29
Раковина (сухое вещество)	17,2±3,18	5,15±0,81	2,0±0,27	14,2±2,2	3,92±0,32

тами водной среды в связи с тем, что современный этап изучения циркуляции канцерогенных ПАУ в окружающей среде является этапом определения именно количественных параметров этого процесса. После длительного периода качественных оценок это даст новый импульс изучению названной проблемы.

Рассмотрим несколько частных вопросов перераспределения БП в водной среде, и прежде всего возможность накопления его и других ПАУ моллюсками и рыбами, многие из которых широко используются человеком в пищевых целях.

**Моллюски.** С практической точки зрения, важным представлялось изучение возможной роли некоторых водных организмов как своеобразных аккумуляторов канцерогенных веществ. Наиболее подходящими претендентами на эту роль представлялись моллюски-фильтраторы благодаря своей ограниченной подвижности, а также физиологической необходимости фильтровать значительные объемы воды, во много раз превышающие массу животного. В Москве-реке выше города на одном и том же месте дважды в течение летнего сезона собирали моллюсков-фильтраторов (*Unio pictorum*), в которых определяли БП [88]. Оказалось, что его содержание несколько превышало уровень канцерогена в водных растениях (табл. 10). Правда, в данном случае речь шла о незагрязненном водоеме, содержание БП в воде которого чрезвычайно мало.

Повторение этого эксперимента на более загрязненном водоеме дало иные результаты [88] (табл. 11).

Прежде всего обращает на себя внимание различное содержание БП в моллюсках разных видов. Наибольшие концентрации БП обнаружены в моллюсках *Unio pictorum*, которые одновременно оказались наиболее устойчивыми к действию поступающих в водоем загрязнений: после сброса сточных вод моллюски видов *Dreissena* и *Viviparus* уже не обнаруживались. Вместе с тем не было обнаружено различий в содержании БП в теле этого моллюска до сброса сточных вод и после него, что объясняется сравнительно небольшими различиями в содержании БП в воде до сброса сточных вод и после него. Однако по сравнению с моллюсками, собранными в Москве-реке, содержание БП в *Unio pictorum* было значительно выше, и это отражает существенную разницу в степени загрязнения сравниваемых водоемов.

Полученные результаты позволяют, по-видимому, считать моллюсков *Unio pictorum* важным объектом при изучении загрязнения пресноводных водоемов канцерогенными веществами.

Такие же наблюдения были выполнены и на морских моллюсках, которые стали объектом изучения с первых лет разработки проблемы канцерогенных ПАУ в морской среде. Уже в 1957 г. были опубликованы результаты изучения устриц, собранных в гавани, загрязненной нефтепродуктами [321], затем устриц парижского рынка [445], в тканях которых были обнаружены БП и другие ПАУ.

Устрицы, мидии и некоторые другие моллюски оказались удобным объектом изучения, поэтому исследователи и в дальнейшем часто обращались к ним при изучении загрязненности морской среды канцерогенными углеводородами [339, 388, 462]. В этих исследованиях была показана способность морских организмов накапливать канцерогенные углеводороды.

В экспериментальных условиях (в аквариумах) было изучено накопление БП черноморской мидией *Mutilus galloprovincialis* при внесении канцерогена в воду в концентрации 0,01 и 0,1 мкг/л [75]. При этом в тканях мидий обнаруживалось соответственно в 3 и 20—30 раз больше БП, чем в контроле (длительность эксперимента 60—120 сут). В дальнейшем было показано, что даже длительное нахождение моллюсков в морской воде с более низким содержанием БП (на уровне 0,005 мкг/л) не ведет к накоплению канцерогена [74].

Важная особенность моллюсков, в частности мидий, в том, что в них не происходит метаболизм БП [339]. Они являются своеобразными биоаккумуляторами этих и других соединений. При помещении мидий в чистую воду БП переходит в нее из тканей моллюска [339].

Накопленный многими исследователями опыт позволяет рекомендовать применение пресноводных и морских моллюсков-фильтраторов в качестве удобного объекта при изучении степени загрязнения водной среды канцерогенными ПАУ, а также многими



Таблица 12. Содержание БП в рыбах различных видов, отловленных в реке с разной степенью загрязнения

Вид рыбы	Содержание БП в рыбе, мкг/кг сырой массы			
	До сброса сточных вод		После сброса сточных вод	
	Тело	Жабры	Тело	Жабры
Стерлядь	4,5; 5,1; 4,3	6,1	60,4; 69,0; 66,8	62; 75; 93
Лещ	1,7; 2,1; 1,2	7,3	4,5; 5,2; 2,4	—
Чехонь	6,4; 5,9; 7,9	9,1	21,0; 19,0; 29,0	—
Жерех	2,0; 6,5; 4,9	—	—	—
Судак	2,5; 3,4; 3,9	—	3,2; 3,4; 4,1	—

другими соединениями. Более того, при мониторинге загрязнения водной среды целесообразно помещать моллюсков-фильтраторов в специальных садках в изучаемых створах водоемов, чтобы в динамике контролировать степень загрязнения водоема.

**Рыбы.** Особый интерес представляет изучение рыб, широко используемых населением в пищевых целях.

В начале наших исследований в подмосковных водоемах было отловлено и изучено 14 образцов леща (*Abramis brama*). Содержание БП колебалось в них от 0,006 до 4,0 мкг/кг исходной рыбы, (в среднем 0,2—0,5 мкг/кг). Мы специально выбрали для изучения рыбу одного вида, чтобы выявить возможные колебания в содержании БП в рыбе различных водоемов в зависимости от степени загрязнения воды этим канцерогеном, однако какой-либо закономерности установить не удалось, что объясняется сравнительно небольшими различиями в степени загрязнения обследованных водоемов.

Интересные результаты были получены при изучении 30 образцов рыбы различных видов, обитающих в более загрязненном водоеме [404]. Отлов рыбы производили в двух разных местах, удаленных на значительное расстояние друг от друга. Одни образцы рыбы отлавливались выше сброса сточных вод, другие ниже него (табл. 12). Оказалось, что в условиях менее значительного загрязнения содержание БП в рыбе различных видов существенно не отличалось. После сброса сточных вод резко возрастает содержание БП в стерляди и чехони. Эти виды рыб характеризуются высоким содержанием липидов. Стерлядь ведет придонный образ жизни, а чехонь питается планктоном, который аккумулирует ПАУ.

Широкое изучение БП в морских и пресноводных рыбах проведено И. А. Велдре с соавт. Осуществляя комплексное исследование БП в пресноводных водоемах Эстонии, а также в отдельных створах Финского залива Балтийского моря, авторы уделили особое внимание изучению БП в рыбе водоемов. При этом обнаружен ряд интересных закономерностей. В частности, установлено, что в рыбе с высоким содержанием жира (угорь, линь, лещ) содержание

БП существенно выше, чем в нежирных рыбах (окунь, плотва, щука). Зная, что жирность рыбы зависит от сезона, авторы изучили содержание БП в салаке в различное время года (весна, лето, осень). Оказалось, что наибольшее содержание канцерогена обнаруживается осенью, когда рыба наиболее жирна ( $0,43 \pm 0,06$  мкг/кг), самые низкие — летом, когда рыба истощена после нереста ( $0,08 \pm 0,02$  мкг/кг).

Описанные выше особенности накопления БП рыбами подтверждены Н. А. Зобовой [74] на примере черноморских рыб: в наибольшей степени БП накапливался в донных рыбах, а также в рыбах со значительным содержанием липидов. По степени накопления канцерогена исследованные виды рыб можно расположить следующим образом: глосса > султанка > смарида > горбыль темный > хамса > ставрида ~ ласкирь > мерланка.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что в накоплении БП разными видами рыб имеются существенные различия. Можно считать, что употребление в пищу рыбы, ведущей придонный образ жизни и обитавшей в загрязненном водоеме, особенно если она богата липидами, будет представлять сравнительно большую опасность для здоровья населения, чем потребление рыб других видов, тем более что кроме ПАУ в них могут накапливаться и другие вещества-загрязнители.

В организме рыбы в отличие от организма моллюска (устрицы, мидии) БП подвергается метаболическим превращениям. В эксперименте с  $H^3$  — БП показано, что метаболиты БП накапливаются в желчном пузыре и затем выводятся из организма, однако около 10 % канцерогена остается в тканях рыбы. Возможность деструкции БП в организме рыб, подтвержденная Л. Н. Барановой с соавт. [7] и другими исследователями, очевидно, ограничена, и при обитании в сильно загрязненной воде рыба может накапливать значительные количества канцерогена.

Последующие эксперименты с культурами клеток радужной форели, ушастого окуня и гольяна показали, что клетки разных видов рыб в различной степени метаболизируют БП: если клетки форели и окуня за 48 ч экспозиции превращали в водорастворимые метаболиты до 90 % исходного количества БП ( $0,5$  нмоль/мг), то клетки гольяна — лишь 67 % [537]. Эти и другие исследования, с одной стороны, поясняют различия в накоплении БП и других ПАУ разными видами рыб, а с другой — подтверждают активную роль рыб в очищении водоемов от канцерогенных ПАУ, что может иметь существенное значение для самоочищения водоемов от канцерогенов.

Интенсивность самоочищения водоемов от канцерогенных ПАУ определяется процессами их деструкции, в которые рано или поздно включаются эти соединения. В этом случае речь идет уже не о перераспределении, а об исключении канцерогенов из циркуляции в водоемах.

Ведущим механизмом самоочищения биосферы от канцерогенных ПАУ является окислительная деградация. В различных частях

Таблица 13. Динамика изменения концентрации БП в речной воде, обогащенной собственной микрофлорой водоема (рН 8,25;  $t=22-25^{\circ}\text{C}$ ;  $p < 0,05$ ) [123]

Серия эксперимента	Количество микроорганизмов (кл. в 1 мл)	Содержание БП							
		Исходное		Через 2 сут		Через 7 сут		Через 14 сут	
		мкг/л	%	мкг/л	%	мкг/л	%	мкг/л	%
Контроль (стерильная вода)	0	0,27±0,02	100	0,27±0,004	100	0,27±0,01	100	0,19±0,009	70,3
Опыт (вода + микроорганизмы)	11.861.850	0,3	100	0,13±0,03	41,6	0,06±0,004	19	0,02±0,004	6,6

биосферы основные механизмы окислительной деградации могут быть различными. В воздушной среде, как указывалось выше, это УФ-излучение и фотооксиданты (озон и др.), в почве — окисление с участием ферментных систем микроорганизмов (действие УФ-излучения сказывается лишь на самой поверхности почвы). В водной среде окислительная деградация протекает с участием собственной микрофлоры, под действием УФ-излучения, а также под влиянием химических соединений, поступающих в водоем. В растительных организмах (наземных и водных) идет специфическая деградация, в которой участвуют ферменты растительных клеток.

Рассмотрим подробнее механизмы деградации канцерогенных ПАУ, действующих в водоемах.

Уже давно была показана эффективность УФ-излучения в качестве фактора деструкции ПАУ, присутствующих в воде, однако лишь в последнее время была изучена ее эффективность в зависимости от глубины расположения водного слоя. В эксперименте Ж. Л. Лембик [122] показала, что деструкция БП в воде под действием солнечной радиации на широте г. Горького (интенсивность 30—52 кал/см<sup>2</sup>/мин) происходит в основном в поверхностном слое и значительно меньше на глубине 30 см. За 1 ч экспозиции (исходная концентрация БП 0,3 мкг/л) в поверхностном слое разрушалось 53 % БП, а на глубине 30 см — лишь 5,6 %. Оценивая эти результаты, следует учитывать, что в реальных условиях скорость деструкции БП и других ПАУ под действием солнечной радиации зависит не только от интенсивности последней, но и от свойств воды (цветность, мутность, температура, содержание кислорода и т. п.).

В летнее время участие солнечной радиации в деструкции ПАУ происходит как путем непосредственного воздействия на них, так и в результате стимуляции фотосинтетической аэрации. При благоприятных условиях инсоляции увеличивается фотосинтезирующая активность фитопланктона и макрофитов, в связи с

чем водоемы обогащаются растворенным кислородом и создаются более благоприятные условия для окисления БП и других ПАУ.

Важную роль в очищении водоемов от канцерогенных ПАУ играет, по-видимому, микрофлора воды. В исследовании Ж. Л. Лембик [123] сравнивалась интенсивность деструкции БП в стерильной воде и в воде, обогащенной естественной микрофлорой водоема. Чтобы исключить возможность влияния солнечной радиации, эксперимент проводился в темноте (табл. 13). Как видим, через 2 сут под действием микроорганизмов разрушилось 60 % исходного количества БП, через 14 сут — свыше 90 % (в контроле в эти же сроки деструкции подвергалось соответственно 0 и 30 % БП).

Не меньшую, а возможно, более значительную роль в самоочищении водоемов играют водные растения. Это перспективное направление исследований только начинает развиваться, но уже получены обнадеживающие результаты. В частности, Л. И. Белых с соавт. [13] показано активное участие в трансформации БП водоросли нителла (*Nitella* sp.) и содержащегося в ней фермента о-дифенолоксидазы.

Большой цикл исследований, посвященных кинетике дегградации БП в растворителях, моделирующих водную среду (ацетон, бензол), проведен М. Я. Губергрицем с сотр. [49, 50]. Они способствуют раскрытию кинетических закономерностей этих процессов, что может оказаться весьма полезным при разработке практических мероприятий, а также при теоретическом осмысливании процессов, происходящих в водоемах.

Рассмотренные механизмы самоочищения водоемов являются лишь частью процессов деструкции и ассимиляции канцерогенных ПАУ, происходящих в биосфере. Они представляются достаточно мощными, чтобы обеспечить самоочищение среды, подвергшейся умеренному загрязнению этими соединениями. Вместе с тем обнаружение в водоемах, как и в других частях биосферы (почва, растительность), значительных концентраций ПАУ свидетельствует о том, что эти механизмы не всегда способны обеспечить поддержание фонового уровня углеводородов. В этих условиях необходимо, с одной стороны, проведение более эффективных гигиенических мероприятий, направленных на предупреждение чрезмерного загрязнения окружающей среды канцерогенными ПАУ, а с другой — усиление изучения вопросов самоочищения среды от канцерогенных углеводородов. В недалеком будущем это позволит активно влиять на процессы самоочищения водоемов, почвы, воздуха и растительности от этих соединений. Вопросы циркуляции ПАУ в морской среде успешно разрабатывались в нашей стране Г. М. Горгалумом [46, 47], Л. М. Шабаром и сотр. [273] и другими специалистами. Этот интересный раздел проблемы циркуляции ПАУ в окружающей среде заслуживает специального рассмотрения.

### Действие ПАУ на живые организмы

Известно, что природные канцерогенные ПАУ, в частности БП и другие канцерогенные углеводороды, обладают свойством ускорять рост и размножение растительных организмов.

По-видимому, одним из первых исследований в этом направлении была работа S. Reimann и F. Hammet [490], которые установили ускорение роста водоросли *Obelia geniculata* в присутствии 1,2,5,6-дибензантрацена (по новой номенклатуре дибенз(a,h)антрацен).

В 60-х годах опубликован ряд работ, подтверждающих возможность стимулирующего действия ряда полициклических углеводородов на развитие и размножение растительных организмов. Так, A. Woney и E. Corper [309] обнаружили стимулирующее действие БП, 20-метилхолантрена, ДМБА и 6-метил-1,2-бензантрацена на прорастание споры морских красных водорослей *Antithamniop plumula* (концентрация ПАУ — 10—100 мкг/л). Уменьшение концентрации метилхолантрена до 3,0 мкг/л или ее увеличение до 1000—2000 мкг/л стимулировало рост водорослей слабее или совсем его не стимулировало. Авторы установили интересную зависимость эффекта действия углеводородов от их концентрации: 1,2,3,4-дибензантрацен и 1,2,7,8-дибензантрацен в концентрации 10 мкг/л стимулировали рост *A. plumula* на 15 %, а в концентрации 30—300 мкг/л угнетали его. Канцерогенный углеводород 1,2,5,6-дибензантрацен (дибенз(a,h)антрацен) в концентрации 10 мкг/л стимулировал рост и размножение спор водоросли на 56 %, 30 мкг/л — на 35 %, а в концентрации 100 и 300 мкг/л угнетал рост этой водоросли.

W. Gräf [374] наблюдал ускорение роста почвенных и гидрокультур колюраби в результате добавления раствора БП (10 мкг/л). Наконец, в 1966 г. W. Gräf [375], а затем W. Gräf и W. Nowak [377] опубликовали результаты изучения действия флюорантена, 1,12-бензперилена, 3,4-бензфлюорантена, индено (1,2,3 cd)пирена, 1,2-бензантрацена, 1,2,5,6-дибензантрацена (наименования приведены по старой номенклатуре) и БП на культуры водорослей (*Chlorella vulgaris*, *Scenedesmus obliquus*, *Ankistrodesmus ogaunii*) и почвенные или гидрокультуры табака, ржи и редиса. Перечисленные вещества добавлялись в питательный раствор или приливаемую воду в концентрации 10—20 мкг/л. Исследованные соединения проявляли стимулирующее действие, причем наиболее сильное действие оказал БП. Степень влияния изученных веществ соответствовала их канцерогенной активности.

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о том, что малые количества БП и некоторых других ПАУ обладают своеобразным стимулирующим действием на растительные организмы. Однако использованные в исследованиях методические подходы не всегда удовлетворяли нас. Поэтому с целью привлечения к подобным исследованиям новой экспериментальной моде-

Таблица 14. Влияние БП в исходной концентрации 10 мкг/л на рост культуры клеток *D. deltoidea*

Срок наблюдения, сут	h	Сухая масса культуры	
		Опыт	Контроль
0	5	—	107±4
3	4	212±2	138±3
6	4	419±10	273±10
10	4	821±30	422±10
14	4	834±30	495±10

ли были проведены исследования [142] с культурой растительных клеток *Dioscorea deltoidea*, успешно культивируемой в виде суспензии.

В этом эксперименте клетки *D. deltoidea* культивировали на среде Murashide & Skoog с 10 % сыворотки крупного рогатого скота. Исходная концентрация БП составляла около 10 мкг/л. Смену среды производили 1 раз в 3—4 дня, концентрацию БП в среде измеряли ежедневно. За время культивирования количе-

ство БП в среде уменьшалось: если сразу после смены среды концентрация БП равнялась 8—11 мкг/л, то спустя сутки она уменьшалась в среднем до 50 %, а к третьему дню — до 30 % от исходного содержания. Таким образом, клетки культивировали с БП в концентрации примерно того же порядка, что и природный уровень этого канцерогена. Определение клеточной массы *D. deltoidea* производили в те же сроки, что и смену среды. Результаты эксперимента \* представлены в табл. 14. Они свидетельствуют о том, что на всем его протяжении в опытной группе клеточная масса превышала контроль в 1,5—2,0 раза. Особенно выраженными были различия на 10-й и 14-й день наблюдения.

Нельзя отождествлять функциональную роль БП по отношению к растительным организмам в почве и в питательной среде, поддерживающей жизнедеятельность и развитие растительных организмов. В разных средах распределение БП не одинаково. Возможно, правы были W. Gräf и H. Diehl [376], которые считали, что БП в малых концентрациях обладает свойствами своеобразного гормона роста для растительных организмов.

Вопрос о роли БП и других ПАУ в жизни природы остается открытым. При его решении, а также при определении степени опасности загрязнения среды канцерогенными ПАУ недостаточно только количественной оценки. По нашим ориентировочным подсчетам, количество БП и других ПАУ природного происхождения, поступающих ежегодно в биосферу, сопоставимо с количеством этих соединений техногенного генезиса, выбрасываемых в течение года промышленностью, транспортом и другими антропогенными источниками канцерогенных углеводородов. Однако остается неясным, одинаковы ли физико-химические характеристики и биологические свойства природных и «техногенных» ПАУ. Обсуждения требует и вопрос о форме БП, в которой он поступает и находится в окружающей человека среде. Если в экспериментальной онкологии БП применяется в большинстве случаев в виде хими-

\* Эксперимент проводился совместно с Н. В. Винниковой.

чески чистого соединения, то в реальных условиях он попадает в биосферу в связанном состоянии (и в таком виде вступает в контакт с организмами). Форма связи с объектом-носителем может отличаться весьма существенно, например в случае его сорбции частицами сажи и синтеза растительными организмами, когда БП находится в самом растении.

Можно предположить, что канцерогенные углеводороды, присутствующие в окружающей среде на уровне современного фона, вступая в комплексы с другими соединениями, могут изменять свои биологические свойства. В настоящее время не учитываются возможные различия в биологических характеристиках абстрактного БП, определяемого количественно, с реальным БП, присутствующим, например, в зерне, образце незагрязненной почвы и т. п. При обнаружении 10—12 мкг БП в 1 кг зерна предполагается, что эффект от действия этого количества углеводорода, поступившего в организм животного с пищей, будет эквивалентен действию такого же количества химически чистого БП при его нанесении на кожу в органическом растворителе. Но так ли это? Нам представляется, что на современном этапе уже недостаточен абстрактно-количественный подход к оценке уровней и степени опасности БП и других канцерогенных ПАУ в окружающей среде, не учитывающий особенности биологических свойств вещества, связанные с различным состоянием, в котором оно присутствует в тех или иных объектах среды. Наряду с этим необходима качественная оценка, позволяющая учесть особенности как связи канцерогенного углеводорода с объектом-носителем этого соединения, так и его распределения в нем.

Попытаемся оценить степень опасности, представляемой присутствием канцерогенных ПАУ в биосфере, для человека. В свое время, когда единственным источником этих соединений считалась хозяйственная деятельность человека, крупный немецкий патолог К. Бауэр назвал БП «веществом, роковым для человечества» («der Schicksalstoff des Menschheit»). Сейчас, когда мы знаем о природных источниках канцерогенных ПАУ, существовавших задолго не только до появления человека, но и, по-видимому, органической жизни вообще (вулканы), мы можем гораздо оптимистичнее расценивать факт их присутствия в окружающей среде. При этом, конечно, следует различать природный уровень ПАУ и поступающие в биосферу «сверх этого» углеводороды техногенного происхождения. Наше отношение к этим двум уровням ПАУ существенно отличается.

Ретроспективное изучение БП в почве тысячелетней и миллионлетней давности позволяет судить не только о динамике изменения содержания этого канцерогена, о взрывном увеличении загрязнения среды в последнее столетие, но и о том уровне канцерогенных углеводородов, на фоне которого происходила эволюция жизни вообще и человека в частности. Мы считаем, что если эволюция шла в присутствии тех микрограммовых количеств БП и других ПАУ, которые «нарабатывались» сначала вулканами, а

затем также в результате биосинтетической деятельности растений и, возможно, микробов, то организмы к ним приспособлялись. Не существует, по-видимому, природных соединений, с которыми постоянно контактирует организм (а с ПАУ это именно так) и которые обладали бы только патогенными свойствами — все зависит от дозы: в одной дозе вещество патогенно, в другой безвредно или даже полезно. Об этом фундаментальном законе токсикологии свыше 400 лет назад писал Парацельс: «Что не есть яд? Все вещества ядовиты и ни одно не безвредно. Только доза решает, ядовито вещество или нет».

Таким образом, циркуляция ПАУ и их воздействие на живые организмы позволяют раскрыть важные закономерности, необходимые для развития онкологической экологии.



**ОБРАЗОВАНИЕ И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ  
НИТРОЗОСОЕДИНЕНИЙ В ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЕ**

Канцерогенные свойства НС были впервые доказаны в 1956 г., когда Magee и Wagner [441] опубликовали данные о гепатоканцерогенном действии N-нитрозодиметиламина, применяемого в промышленности. Началось развитие исследований веществ этой группы, в котором можно отметить ряд характерных этапов. В течение первого десятилетия (1956—1966 гг.) синтезировали и изучали в опытах на животных многие новые НС, изучался их метаболизм и вызываемые ими биохимические сдвиги у животных. В 1967 г. был опубликован первый обзор об НС [442]. Важным этапом явилась публикация в том же году Druckrey et al. [335], в которой сообщалось о канцерогенных свойствах 65 НС.

В течение этого же десятилетия на основе научно-технической революции и особенно быстрой химизации сельского хозяйства усилилось внимание к экологическим проблемам в связи с опасностью необратимого загрязнения окружающей среды и серьезной угрозой для здоровья и существования человека. Толчком для этого послужила книга Рэйчл Карсон «Безмолвная весна» [522], почти двухвековой опыт поисков канцерогенных агентов, вызывающих профессиональные опухоли, обнаружение канцерогенного БП в атмосферном воздухе и другие исследования экологического направления.

Возрастающий интерес к проблемам загрязнения окружающей среды повлиял и на изучение НС. Было высказано предположение [334], что в табачном дыме могут образоваться НС из аминов и оксидов азота. Первое прямое доказательство наличия НС в окружающей среде привели в 1964 г. норвежские ученые [346], обнаружившие НДМА в рыбной муке, вызвавшей интоксикацию домашних животных. Толчком для развития методов анализа НС послужило первое сообщение [451] о наличии НДМА в спиртовом напитке домашнего производства из Замбии. На совместном совещании комитета МАИР и комитета Международного противоракового союза в 1968 г. в Кингстоне (о-в Ямайка) обсуждались планы эпидемиологических исследований причин рака пищевода в Иране, проводимых МАИР. Было решено искать корреляции между частотой рака пищевода и уровнями канцерогенов в окружающей среде, в частности в продуктах питания населения различных районов Ирана, где заболеваемость раком пищевода су-

щественно варьировала, иногда отличаясь в 30 раз. В опытах Druckrey et al. [335] в 1967 г. установлено органотропное канцерогенное действие ряда несимметрических нитрозодиакиламинов на пищевод крыс. Отделом канцерогенов окружающей среды МАИР под нашим руководством в 1968—1977 гг. проведены первые комплексные эпидемиолого-экологические исследования, включающие химический компонент характеристики окружающей среды. Для обеспечения этих работ [305] было необходимо иметь достоверные аналитические методы анализа НС. С этой целью в 1969 г. было проведено Международное совещание по анализу и образованию НС в Лондоне. Эти совещания проводились в дальнейшем раз в два года и стали важным средством международной координации и распространения информации. До настоящего времени проведено восемь таких совещаний. Методы анализа НС развивались быстро как в Лионе в лаборатории нашего отдела, организованной в 1970 г., так и в сотрудничающих учреждениях в Гейдельберге (Пройсманн, Эйзенбранд), Лондоне (Кросби, Формэн) и Вашингтоне (Говард, Фэйзю). Важным этапом в развитии аналитических методов было изобретение Файном в 1973 г. высокочувствительного специфического для НС хемилюминесцентного детектора — анализатора тепловой энергии (ТЕА), применение которого существенно улучшило возможность обнаружения НС в окружающей среде [360].

В СССР систематические исследования по анализу и образованию НС были начаты в 1973 г. в Таллине, где был проведен I Всесоюзный симпозиум по этой проблеме. С 1976 г. проводились работы с помощью упомянутого хемилюминесцентного детектора Файна. Вскоре такая аппаратура была приобретена в Ленинграде, Москве и Алма-Ате.

В последнее время в мире ежегодно публикуется свыше 1400 научных статей по химии, анализу, образованию, метаболизму, биохимическим аспектам и биологическому действию НС [480]. Всего изучено 334 разных НС, из которых 87 % оказались канцерогенными в опытах на животных. Большинство из этих соединений синтезировано в лабораториях и не найдены в окружающей среде, где, однако, обнаруживаются наиболее активные НС.

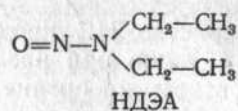
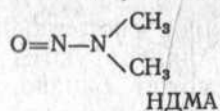
### Канцерогенное действие НС

Нитрозамины, образующиеся преимущественно из вторичных аминов и нитрита, содержат алкиловые или ариловые радикалы и другие функциональные группы, нитрозамиды содержат алкиловые и ациловые радикалы (табл. 15).

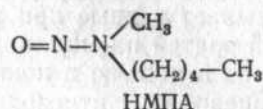
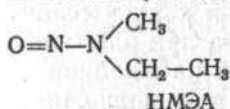
Повышенное внимание к этой большой группе канцерогенных соединений определяется сильным канцерогенным действием многих НС, их выраженной органной специфичностью, присутствием некоторых из них в окружающей среде, а также образованием из предшественников — аминов и нитрозирующих агентов.

Таблица 15. Химическое строение НС

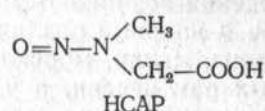
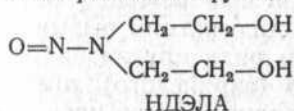
1. Симметричные N-нитрозодиалкиламины



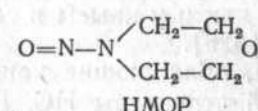
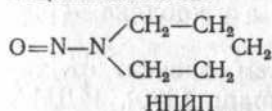
2. Несимметричные N-нитрозодиалкиламины



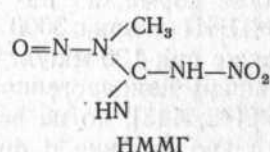
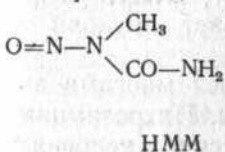
3. Нитрозамины с функциональными группами



4. Циклические НА



5. Нитрозоамиды



Установлено [19, 510], что НС вызывают злокачественные новообразования у 40 видов животных, которые относятся к 37 родам, 26 семействам, 18 отрядам и 6 классам животных.

При подборе соответствующего НС, правильной дозы и вида животного можно систематически вызывать злокачественные опухоли полости рта, пищевода, желудка, кишечника, печени, поджелудочной железы, носовых пазух, легких, почек, центральной и периферической нервной системы, сердца, кожи и кроветворной ткани.

Учитывая, что до сих пор ни один вид подопытных животных не оказался резистентным к канцерогенному действию НС, мало вероятно, чтобы человек был исключением в животном мире и не был подвержен этому действию. Существуют также данные об аналогии метаболизма НДМА в культурах ткани печени человека и крысы, а также наблюдения об аналогичных изменениях в печени животных и человека при остром отравлении НДМА [457]. Исходя из этих соображений международные группы экс-

пертов МАИР неоднократно подчеркивали, что распространенные НС следует рассматривать как практически канцерогенные для человека.

Большинство НС представляет четко выраженное системное действие — даже при различных путях введения, индуцируются опухоли в том же органе. Такая органотропность может, однако, в некоторых случаях изменяться в зависимости от дозы или способа введения. Обнаружено [336, 337], что нитрозометилбутиламин вызывает у крыс при хронической ингаляции в концентрации 0,2—0,05 частей на миллион рак носовой полости, а при вдыхании по 1 ч раз в неделю в концентрации 25—75 частей на миллион — рак пищевода. Нитрозодибутиламин вызывает при подкожном введении рак только мочевого пузыря, тогда как при пероральном введении возникают также опухоли печени и пищевода [335]. Имеются и видовые различия. Так, N-нитрозодиэтиламин вызывает у крысы, мыши, морской свинки, собаки и ряда других видов животных рак печени, а у переднеазиатского (сирийского) хомяка — преимущественно опухоли трахеи, гортани, пазух носа и легких [443]. НММГ вызывает у переднеазиатского (сирийского) хомяка, как и у крысы и собаки, рак желудка, а у кролика — рак легких [529].

Дозы, обладающие канцерогенным действием, зависят от химической структуры НС. По данным Preussmann [480], НДМА проявляет канцерогенное действие на крыс при концентрации 130 мкг/кг корма, а на мышей — при 10 мкг/кг, НПИР — при 5000, НПВП — при 3000 мкг/кг. НДЭА вызывает опухоли у крыс также при 130 мкг/кг корма.

Механизм канцерогенного действия НС изучался многими авторами [442, 443], но не все детали еще выяснены. Нитрозамины, сравнительно стойкие в организме в физиологических условиях, требуют для проявления канцерогенного действия метаболической активации микросомальными многоцелевыми оксидазами, которая происходит главным образом в печени и в других органах (почки, легкие, пищевод), где возникают опухоли. Нитрозамиды намного более реактивны и гидролизуются быстро в алкилирующие метаболиты, чем объясняется их канцерогенное действие на кожу при местном применении или на месте инъекции. Те и другие НС дают алкилирующие карбониевые катионы, которые реагируют с клеточными макромолекулами — ДНК, РНК и белком. С точки зрения канцерогенного действия ведущее значение имеет алкилирование в молекуле ДНК. Не совсем ясно, в каком месте молекулы ДНК происходит алкилирование, имеющее значение для канцерогенеза. Ранее считалось, что основным местом алкилирования является N=7 в гуанине ДНК. Теперь имеются данные о более вероятном значении алкилирования на месте O<sup>6</sup>-гуанина [458]. Следует учитывать, что алкилируются разные реагирующие группы разных макромолекул, что затрудняет выяснение взаимосвязей.

В общем полученные данные о механизме действия НС соответствуют гипотезе E. Miller и J. Miller [453], согласно которой из канцерогенных соединений образуются электрофильные метаболиты, реагирующие с нуклеофильными группами клеточных макромолекул, и что инициаторы могут проявлять свое действие в малых, даже подпороговых дозах при последующем действии промотора.

Нитрозосоединения обладают, кроме канцерогенного, также мутагенным действием [458], причем нитрозамиды оказывают прямой эффект на генетические объекты, тогда как нитрозамины проявляют мутагенное действие лишь после метаболической активации.

Ряд НС вызывает злокачественные опухоли у потомства самок, получавших эти соединения во время беременности. У крыс проявляется эмбриотоксический эффект, если воздействие производится между 1-м и 10-м днями беременности, при воздействии между 9-м и 16-м днями беременности отмечается тератогенный эффект — у плодов возникают различные пороки развития, а при воздействии с 10-го дня до конца беременности возникают опухоли преимущественно в центральной и периферической нервной системе. Такое различие восприимчивости зависит, очевидно, от степени дифференциации разных органов и тканей эмбриона и от способности разных тканей метаболически активировать НС [463].

Проявляют ли НС подобное действие на эмбрионы человека, пока неизвестно. Для выяснения этого вопроса потребуются тщательные исследования, учитывающие все воздействия, которым подвергаются женщины в течение беременности.

В настоящее время мы не знаем, могут ли обнаруживаемые в окружающей среде количества НС вызывать у человека злокачественные новообразования. Можно предположить, что канцерогенный эффект может проявляться после многолетнего воздействия малых доз, если одновременно оказывали влияние другие сопутствующие факторы (промоторы). Эти вопросы могут быть выяснены главным образом в результате тщательных эпидемиологических исследований, хотя это и очень сложно, учитывая многообразие воздействующих на любую популяцию факторов.

### Образование НС

По сравнению с обнаруживаемыми в окружающей среде НС, возможно, более существенное значение в генезе рака имеет их образование в организме из широко распространенных предшественников — нитрозирующих агентов — нитрита, нитрата и оксидов азота ( $\text{NO}_2$ ,  $\text{N}_2\text{O}_4$ ,  $\text{N}_2\text{O}_3$ ) и нитрозируемых соединений — аминов и амидов.

После того как в 1967 г. Sander [497] впервые опубликовал результаты исследований, доказавших возможность образования НС в содержимом желудка человека, проведены многочисленные исследования, подтверждающие такую возможность.

В опытах Sander, Bürkley [498] с отдельным скормливанием нитрита и амина или амида удалось не только обнаружить образовавшиеся НС в содержимом желудка, но и вызвать у животного те же опухоли, которые возникают при скормливании соответствующего НС.

Были обнаружены катализаторы и ингибиторы образования НС. Особенно сильно способствовал нитрозации тиоцианат, содержащийся в слюне человека, особенно у курильщиков [314]. Под влиянием формальдегида нитрозация может происходить также при нейтральной и основной реакции среды (рН 6—10) [417], тогда как обычно нитрозация может иметь место только при кислой реакции среды — оптимально при рН 2,5—3,5. Катализаторами нитрозации оказались также озон, хлорал и ионы некоторых металлов.

Активным ингибитором образования НС является аскорбиновая кислота [455] и, как нам удалось показать, танин [307]. В дальнейшем наши сотрудники [476] показали, что галловая кислота при рН 2—3 подавляет, а при рН 4—5 резко усиливает образование НС. Следует, однако, отметить, что ингибиторы нитрозации не влияют на канцерогенное действие образовавшегося НС.

Важную роль в эндогенном образовании НС играют микроорганизмы. Sander [497] показал, что нитрозация алифатических и ароматических аминов может происходить и при нейтральных значениях рН в присутствии определенных микробов.

Дальнейшие исследования [396] выявили, что среди энтерококков небольшой процент штаммов продуцирует НС, тогда как штаммы эшерихии наиболее активны. Эти авторы считают инфицированный мочевого пузыря наиболее вероятным местом образования НС у человека при одновременном потреблении в пищу большого количества нитрата. Подтверждением служит обнаружение нитрозопиперидина в моче крыс с инфицированным мочевым пузырем, которым давали большие количества нитрата с водой (5 мг/мл) и 2 раза по 0,5 мг пиперидина через желудочный зонд.

В настоящее время нет единого мнения о механизме каталитического действия микробов на нитрозацию. Есть данные, свидетельствующие о неэнзиматическом образовании НС, при котором какие-то продукты жизнедеятельности проявляют химический каталитический эффект при нейтральном рН. Однако нет достаточных оснований исключить и действие каких-то специфических микробных энзимов.

Роль микробов не ограничивается указанными каталитическими процессами. Микроорганизмы имеют большое значение и в качестве продуцентов предшественников НС. Известно влияние ряда микроорганизмов на процессы превращения третичных аминов в более легко нитрозируемые вторичные амины в пищевых продуктах, в частности в мороженой рыбе.

Нитратредуктазная активность многих микроорганизмов хорошо изучена. Известно также, что повышенное содержание нит-

рата в питьевой воде может вызвать, особенно у детей, метгемоглобинемию именно в результате восстановления нитрата в кишечнике, особенно при наличии желудочно-кишечных инфекций [430].

Оказалось, что у многих людей в слюне можно обнаружить значительные количества (до 15 и даже 40 мг/л) нитрита [497]. Было показано, что после съедания пищи, содержащей нитрат, выделение со слюной нитрита нарастает в течение 4 ч.

Таким образом, образование НС из предшественников может иметь место в самых различных условиях, поэтому при дальнейшем рассмотрении данных о нахождении НС в окружающей среде будут одновременно приведены основные данные и о предшественниках НС.

### НС и их предшественники в окружающей среде

Развитие методов анализа НС было основной предпосылкой выявления НС в окружающей среде. Как указывалось выше, интенсивные исследования были организованы МАИР с 1969 г. и решающий успех был достигнут с внедрением хемилюминесцентного детектора (ТЭА) [360].

Эти вопросы подробно обсуждены в работе [344].

Конкретные методы анализа НС содержатся в публикациях Ю. М. Канн и др. [98], Я. Л. Костюковского, Д. Б. Меламеда [113] и особенно в двух руководствах, изданных МАИР [402, № 18, 45] и посвященных анализу НС. Много дополнительной информации можно найти и в трудах МАИР (№ 3, 9, 14, 19, 31, 41), где приведены материалы международных совещаний по НС.

Следует подчеркнуть, что хорошо разработаны методы анализа для летучих нитрозаминов, методы анализа для нелетучих НС находятся в стадии развития, многие НС, особенно нитрозамиды, еще не поддаются анализу. Тем более остаются пока не учтенными эндогенно образовавшиеся или возникшие путем транснитрозации НС, среди которых могут быть и короткоживущие, но активные соединения.

**Воздушная среда.** Впервые было сообщено [315] о наличии НДМА в воздухе в 1974 г. Внимание к канцерогенному загрязнению воздушной среды было обращено еще раньше в связи с повсеместным ростом частоты рака легкого.

Основной причиной рака легкого большинство исследователей считают курение табака. Очевидно, определенное значение имеет также загрязнение атмосферного воздуха в городах и на рабочем месте. Еще не ясно, какие химические соединения несут главную ответственность за канцерогенез в органах дыхания. Если 10—15 лет назад обсуждали и изучали группу ПАУ, в основном БП, то за последние годы накапливаются данные о возможной существенной роли НС.

Воздушную среду можно условно разделить на три основных вида — атмосферный воздух, воздух в цехах промышленных предприятий и воздух жилых помещений. В ресторанах, кинотеатрах и других общественных помещениях люди проводят меньше времени, поэтому качество воздуха в них не имеет решающего значения. Разумеется, такое подразделение искусственно, так как происходит взаимное смешение этих разных видов воздуха, но для систематизации данных и для более подробных эпидемиологических исследований оно может быть полезным.

Возможность образования НС из оксидов азота и летучих аминов в табачном дыме была высказана в 1962 г. [334]. В лабораторных условиях было показано [316], что НДМА образуется быстро при реагировании  $240 \text{ мг/м}^3$  диаметиламина и  $110 \text{ мг/м}^3$  двуокиси азота. Выявлено также, что при дневном свете НДМА в воздухе быстро разлагается, а в темном сосуде разложение не происходит. Важным условием для обнаружения НС в воздухе было применение высокочувствительных методов анализа с помощью хемилюминесцентного детектора (ТЭА) [360], позволяющего определять нанограммы НС.

В атмосферном воздухе НДМА впервые обнаружен [362] в промышленном районе Балтимора в концентрации до  $0,96 \text{ мкг/м}^3$ . Недалеко от завода, производящего диметиламин (Белл, Вирджиния), было найдено  $0,01\text{—}0,05 \text{ мг/м}^3$  НДМА. В других районах (Валтам, Филадельфия, Вильмингтон) НС не были найдены в атмосферном воздухе. Исследования воздуха в других городах [326] в районе химических заводов выявили лишь в одном случае недалеко от цеха по производству аминов небольшие концентрации ( $7\text{—}23 \text{ мг/м}^3$ ) НДМА. Не было найдено НС и в воздухе над автомобильной магистралью, где оксиды азота выхлопных газов могли реагировать с летучими аминами, относимыми ветром от завода. Cohen, Wachman [326] считают, что из-за сравнительно низких концентраций предшественников образование НС в атмосферном воздухе мало вероятно, но может иметь место прямое загрязнение воздуха НС, образовавшимися при технологических процессах.

В воздухе промышленных предприятий обнаружены разные НС.

На заводе по производству диметиламина в ГДР впервые в 1974 г. обнаружен НДМА в воздухе [315]. При концентрации в воздухе  $0,1\text{—}1,0 \text{ мг/м}^3$  диметиламина и свыше  $45 \text{ мкг/м}^3$  двуокиси азота концентрация НДМА составляла  $0,6 \text{ мкг/м}^3$ .

В США на кожевенном заводе по производству хромовой кожи, где 300 чел. обрабатывали в день 2000 кож и применяли для депиляции сульфат диметиламина, Rounbehler et al. [494] обнаружили до  $47 \text{ мкг/м}^3$  НДМА в воздухе цехов дубления и окраски. В цехах, где производилась сухая обработка кожи, содержание НДМА в воздухе достигало  $5\text{—}20 \text{ мкг/м}^3$ . В некоторых цехах воздух содержал также до  $2 \text{ мкг/м}^3$  N-нитрозоморфолина (НМОР). Rounbehler et al. [494] отметили, что при третьем посещении заво-



да в жаркую погоду, когда помещения усиленно вентилировались, а в цехах полы были аккуратно убраны, концентрации НДМА в воздухе были намного ниже (1,1—3,4 мкг/м<sup>3</sup>). Не удалось выявить источника поступления в воздух НДМА, так как в образцах химикалей, кож, а также технологической и сточных вод не было повышенных концентраций этого канцерогена.

Анализы наружного воздуха непосредственно у дубильных цехов Rounbehler et al. [494] выявили 0,1—0,15 мкг/м<sup>3</sup> НДМА. Высказано предположение, что этот канцероген можно найти в воздухе всех дубильных цехов, поэтому наблюдение рабочих кожевенных заводов может дать первые эпидемиологические данные о влиянии НДМА на заболеваемость рабочих.

В США Fajen et al. [494] обследовали 28 заводов (резиновой промышленности, по производству охлаждающих жидкостей, азокрасок, рыбной муки и по переработке рыбы) на содержание НС в воздухе у рабочих мест. При производстве рыбной муки было найдено до 0,06 мкг/м<sup>3</sup> НДМА. В воздухе на заводе азокрасок обнаружили неидентифицированные НС, а на шинном заводе, производящем покрышки для самолетов, во всех образцах воздуха впервые был идентифицирован НМОР — в среднем 4,85 мкг/м<sup>3</sup> (пределы 0,6—27 мкг/м<sup>3</sup>). Наиболее высокие концентрации были найдены в цехе вулканизации. На химическом заводе, производящем химикалии для вулканизации, в воздухе определялись НДМА (0,3 мкг/м<sup>3</sup>), НМОР (0,07—4,6 мкг/м<sup>3</sup>) и почти повсеместно НДФА — до 47 мкг/м<sup>3</sup>. В соскобе грязи с лестницы в одном цехе было 731 мг/гк НМОР и 15000 мг/кг (1,5 %) НДФА. Отметим, что НМОР вызывает рак у семи видов животных [19], а НДФА считается неканцерогенным.

В дальнейшем [353] на предприятиях по производству мыла и поверхностноактивных средств в воздухе находили до 0,8 мкг/м<sup>3</sup> НДМА, а на одном сталеплавильном заводе обнаружили менее 1 мкг/м<sup>3</sup> НДМА и НДЭА, очевидно, из-за применения аминов в качестве катализаторов.

К производственным помещениям можно условно причислить и внутренность автомобилей. В 38 новых автомобилях 1979 г. выпуска производства США, ФРГ и Японии [390] обнаружили почти во всех пробах воздуха 0,07—0,83 мкг/м<sup>3</sup> НДМА, а в 14 из них — 0,3—2,5 мкг/м<sup>3</sup> НМОР. Большие концентрации НМОР (17—33 мкг/м<sup>3</sup>) были обнаружены в отсеках хранения запасного колеса и в мешке из пластмассы, где хранилось колесо. Этот источник вдыхания НС расценивался [390] как существенный, учитывая широкое распространение автомобилей в США. Нам представляется, однако, что в старых автомобилях уровни НС могут быть значительно меньше.

В воздухе жилых помещений основными источниками НС являются курение табака и жаренье пищи, в частности мяса (бекон), содержащего НПир. В соленой свинине, беконе находят до 10 мкг/кг НДМА и до 100 мкг/кг (а иногда и более) НПир. При жаренье концентрации НПир значительно повышаются, по-

Таблица 16. Количество НС (мкг), образующихся при жаренье 1 кг бекона

Объект	НГПИР	НПИР	НДМА
Жареный бекон	0,5	12	3
Вытопленный жир	0,7	21	7
Чада	—	95	46

этому при повышенной температуре происходит дополнительное образование НПИР из предшественников [390]. Показано [370], что в парогазовом конденсате (чаде), возникающем при жаренье бекона, намного больше НПИР, чем в самом беконе и вытопленном жире. В другом исследовании [431] при анализе четырех коммерческих образцов бекона получены данные, приведенные в табл. 16.

Кроме процесса жаренья мясных продуктов, источниками загрязнения воздуха в жилых помещениях могут быть отопительные системы, газовые плиты, камины, наружный воздух и в особенности табачный дым.

Состав табачного дыма изучался давно для выяснения содержания в нем канцерогенных соединений. Высказывались предположения о содержании в нем НС [335]. Их образование в дыме связывали [464] с содержанием в табаке нитратов.

Применение хемилюминесцентного анализа значительно способствовало и выяснению содержания НС в табачном дыме (Д. Хоффман и сотр.). Установлено, что табачный дым содержит как полные канцерогены (например, БП), так и инициаторы, промоторы и коканцерогены. Окончательно было подтверждено наличие в дыме сигарет и сигар четырех НС — НДМА, НДЭА, НМЭА и НПИР в пределах 1—90 нг на сигарету (нг/сиг), что соответствует 1 мкг на дым 1000 сигарет, каждая из которых весит около 1 г. Выяснено, что табак, содержащий много нитратов (от удобрения), при сгорании дает дым, в котором до 10 раз больше НС, чем в дыме табака, содержащем мало нитратов. Установлено [318], что фильтры из ацетата целлюлозы селективно снижают содержание НС в дыме до 75 %, тогда как общее количество аэрозолей и никотина снижается на 35 %. Важно отметить, что угольный фильтр коммерческих сигарет не имел такого селективного действия, а снижал количество всех трех компонентов (НС, аэрозоли, никотин) в одинаковой степени.

Важным открытием оказалось обнаружение Вриннемапп et al. [318] намного (от 10 до 50 раз) более высоких концентраций НС в боковой струе дыма, не вдыхаемой через слой табака и фильтр, а возникающей при тлении сигареты. Например, количество НДМА достигало 600—1770 нг/сиг.

В развитие этих исследований на содержание в воздухе НС были обследованы различные помещения, в которых люди курили. В собранной за 90 мин пробе воздуха из вагона с баром (и кондиционером) было найдено 0,13 нг/л НДМА, в таком же вагоне без кондиционера — 0,11 нг/л. В воздухе городского бара нашли

0,24 нг/л, а в квартирах некурящих людей — 0,003—0,005 нг/л НДМА. При подсчете экспозиции некурящего человека оказалось, что в баре за 1 ч человек вдыхает столько же НДМА, как курительщик при выкуривании 9—10 сигарет без фильтра или 17—35 сигарет с фильтром.

Кроме указанных НС, этой же группой ученых были в табачном дыму обнаружены НС, специфические для табака, образующиеся из табачных алкалоидов — ННН и его производные. В частности, было найдено 0,3—9,0 мг/кг ННН в табаке для сигарет, 3,0—11,2 мг/кг — в табаке для сигар, 3,5—90,6 мг/кг — в жевательном и 12,1—29,1 мг/кг — в нюхательном табаке, а в главной струе табачного дыма — 137—238 нг/сиг ННН. Оказалось, что ННН не встречается в свежесобранных листьях табака, а образуется при их вялении и ферментации. Канцерогенность ННН была впервые установлена Бойлэндом [313], который вызвал у мышей повышенную частоту аденом и рака легкого внутрибрюшинным введением этого соединения. В дальнейших опытах были получены опухоли разных органов (полости носа, печени, пищевода, глотки) у крыс при подкожном введении ННН, а также у хомяков (трахеи, полости носа). Показано также, что в главной струе некоторых сортов сигарет количество ННН достигает 3,7 мкг/сиг, а в боковой струе — до 6,1 мкг/сиг.

Данные Вгруппетанн et al. [318] о содержании НС в помещениях проверялись в Австрии [524] и проводилась корреляция самочувствия людей с концентрациями НС. Оказалось, что в помещениях, специально накуранных в различной степени, при концентрации НДМА 0,07 нг/л проявлялись признаки сильного раздражения дыхательных путей. Авторы [524] считают, что в помещениях НС могут попадать и из других источников, кроме табачного дыма, так как в нем не находили НДЭА, содержащегося (0,02 нг/л) в воздухе изучаемых помещений.

Необходимость дальнейших исследований состава воздуха в жилых помещениях подтверждается и некоторыми современными эпидемиологическими исследованиями.

При подробном опросе 209 матерей, дети которых имели опухоли головного мозга, и 209 контрольных женщин относительно условий жизни и труда, привычек, приема лекарств и других факторов в течение беременности и об условиях жизни ребенка обнаружено со статистической достоверностью, что такие ранее подозреваемые факторы, как травма или рентгеновское облучение, были факторами риска в относительно редких случаях [478]. Явными факторами риска, достоверно чаще встречающимися у матерей с больными детьми, оказались проживание вместе с курящим, ношение защитной одежды на работе, частое употребление кремов для лица, применение антигистаминных препаратов и диуретиков, а также сжигание пахучих палочек из сандалового дерева с добавлением смол и бальзамов. Неожиданным оказалось, что курение самой матери не представляло собой фактора риска. Выявлено также, что матери больных детей чаще употребляли в

пищу мясные продукты, в которые добавлялись нитриты (ветчина, колбаса и др.).

Ряд перечисленных факторов связан с воздействием НС. Как показано, китайские пахучие палочки, популярные в США, при сжигании выделяют дым, содержащий 13—37 нг/палочку НДМА. В косметических кремах содержится НДЭЛА (см. далее), а некоторые лекарства могут быть предшественниками НС.

Обсуждая полученные результаты, авторы [478] допускают наряду с возможностью трансплацентраного действия НС и другие пути. В частности, не исключается передача каких-то изменений от курящего отца. В пользу этого приводятся и данные экспериментов [538]. В связи с трудностями получения в подобных эпидемиологических исследованиях однозначных корреляций (дозовой зависимости и т. д.) требуется дальнейшее изучение этого вопроса.

Кроме НС, в табачном дыме найдены многие другие соединения, обладающие биологической активностью. Коснемся лишь возможной роли окислов азота, присутствие которых в табачном дыме хорошо известно. В опытах на мышах было показано [348], что при вдыхании двуокиси азота и одновременном пероральном введении морфолина в организме животных можно обнаружить НМОР и наблюдается зависимость его количества от дозы двуокиси азота (от 2 до 47 ч/млн). Оксиды азота могут легко нитрозировать амины при нейтральной или щелочной реакции в водной среде, в том числе и в сыворотке крови [324]. По-видимому, такая реакция может произойти и в слизи на поверхности бронхов, если в ней содержатся амины или лекарства.

Концентрации двуокиси азота в воздухе городов обычно составляют 20—90 мкг/м<sup>3</sup>, но средние дневные концентрации могут достигать 130—400 мкг/м<sup>3</sup>, а средние часовые уровни — 240—850 мкг/м<sup>3</sup> [402]. В жилых помещениях при наличии газовой плиты находили до 2000 мкг/м<sup>3</sup> двуокиси азота в воздухе. Табачный дым содержит до 100—135 мг/м<sup>3</sup> окиси и 150—225 мг/м<sup>3</sup> двуокиси азота, а при выкуривании одной сигареты вдыхают до 0,5 мг окиси азота. ПДК для оксидов азота в СССР установлена на уровне 5 мг/м<sup>3</sup>.

Как видно из результатов исследования воздуха, НС и их предшественники могут загрязнять воздух в значительных концентрациях главным образом в некоторых производственных помещениях и в составе табачного дыма.

**Вода.** Возможность образования НС в воде была изучена впервые в лабораторных опытах [298] путем добавления в образец коммунальных сточных вод триметиламина и нитрата, в результате чего обнаружен НДМА. В образце этих сточных вод, стерилизованном фильтрацией, НДМА не образовался, из чего был сделан вывод о значении микроорганизмов, которые могли обладать тремя функциями: восстановление нитрата или окисление аммиака до нитрита; перевод третичного амина во вторичный и энзиматический катализ нитрозации.

Первое сообщение о присутствии НС в питьевой воде было

сделано в 1975 г. Fine et al. [362]. С помощью хемилюминесцентного детектора в воде из р. Миссисипи (Новый Орлеан) был обнаружен ряд НС, очевидно, образовавшихся из пестицидов в концентрациях порядка 0,1 мкг/л. Один из них был идентифицирован как N-нитрозоатразин.

В сточных водах завода («Union Carbide Corporation»), втекающих в отстойную лагуну [362], определили 1,2 мкг/л НДМА и в вытекающей из лагуны воде 0,4 мкг/л, что указывает на испарение НДМА из лагуны или на разложение от света. Другой завод («Du Pont») выпускал в очистные сооружения сточную воду, содержащую 5,4 мкг/л НДЭА и 10 мкг/л НДМА. Обработанные и разведенные сточные воды, сбрасываемые в залив Сан Хасинто, содержали 0,3 мкг/л НДЭА и 0,7 мкг/л НДМА. Уменьшение содержания НС приписывалось, кроме испарения и фотоллиза, деятельности микробов. Систематически находили НДМА (0,11—3,3 мкг/л) и некоторые другие НС в сточных водах и других заводов («Chemagro», «Eli Lilly», «Amchem», «Indiana Gas»).

В СССР обнаружили в прибрежных водах, в которые сливал сточные воды рыбкомбинат, 1—2 мкг/л НДМА, однако в образцах морской капусты, криля и продуктов его переработки из этого района НМ не были найдены [115].

В США [358] и в Англии [371] нашли небольшие количества (0,01 мкг/л) НДМА в воде, обработанной ионообменными смолами. Оказалось, что анионообменные смолы, в состав которых входили триалкиламмониевые соединения, нередко содержали до 120 мкг/л НС. Это необходимо иметь в виду как при очистке питьевой воды, так и в лабораториях, где при анализе на наличие НС могут быть получены ложноположительные выводы. Всду и другие растворители необходимо проверять на чистоту.

НС в воде оказались сравнительно стойкими. НДМА, НДЭА и НДПА добавляли [534] к озерной воде с рН 8,2 и не обнаружили снижения их концентрации в течение трех месяцев, при инкубации же этих НС в образце коммунальных сточных вод (рН 7,2) отмечалось их медленное разложение без участия микробов, как показали опыты со стерилизацией сточных вод.

Представляет интерес вопрос, в какой степени НС из водной среды могут накапливаться в растениях. Опыты с кресс-салатом (*Lepidium sativum*) и тремя видами водных растений [500] показали, что после добавления в гидропоническую культуру НДЭА накапливался кресс-салатом в небольшом количестве (0,75 % от добавленного количества) и быстро, в течение одного дня, исчезал из растений, тогда как НМОР накапливался в 5,75—13 % от добавленного количества и обнаруживался еще после 4 дней хранения кресс-салата. Водные растения не накапливали и не разлагали НС.

В других опытах [333] применялся НДМА, меченный  $^{14}\text{C}$ , а в гидропонической культуре выращивали листовую салат и шпинат. В раствор к двухмесячным растениям добавляли разные концентрации НДМА и НДМА  $^{14}\text{C}$ . Было обнаружено содержание

этого соединения в листьях и постепенное снижение его концентрации.

Как видно, данных об НС в воде немного. Основным их источником являются заводы, сточные воды которых могут быть также источником загрязнения воздуха при испарении летучих НС. Вопрос о возможности образования в воде НС при наличии достаточных количеств предшественников, однако, не исследован. Представляет интерес установить минимальные концентрации предшественников, из которых при разных условиях (рН, Т) в воде могли бы образоваться НС.

Вода имеет большое значение как источник нитрозирующих соединений, в частности нитрата, который непосредственно или через растения может попасть в организм человека, восстанавливаясь с помощью микроорганизмов в нитрит и образовать НС.

По ГОСТ 2874—74 «Вода питьевая» для централизованного водоснабжения в СССР предусмотрена ПДК нитрата 10 мг/л (N). По Европейскому стандарту, для питьевой воды [350] предусмотрены градации приемлемости концентрации иона  $\text{NO}_3^-$  в воде: рекомендуемая концентрация — 50 мг/л ( $\text{NO}_3^-$ ); приемлемая концентрация — 50—100 мг/л; нерекондуемая концентрация —  $>100$  мг/л.

Международный стандарт [405] не предусматривает ПДК для нитрата, указано лишь, что концентрации нитрата свыше 45 мг/л ( $\text{NO}_3^-$ ) могут вызвать нарушение здоровья у детей (метгемоглобинемия) и отмечено, что ввиду возможности образования НС может возникнуть необходимость снижения количества нитратов в воде, если будет показано, что этот источник имеет важное значение как угроза здоровью человека.

Значительные количества нитрата, до 90 мг/л ( $\text{NO}_3^-$ ), а местами и более 100 мг/л, были определены в питьевой воде в ФРГ [448]. Во Франции, ФРГ, Голландии, США наблюдения показали, что концентрации нитратов в природных водах около 40—50 мг/л ( $\text{NO}_3^-$ ) — явление частое (30—50 % проб), однако нередко в грунтовых и колодезных водах концентрации нитратов достигают 500—700 и даже 1350 мг/л [108].

Результаты систематических анализов воды указывают на неуклонный рост во многих районах концентрации нитрата в водоемах. Например, в ФРГ, где в районах виноделия и для выращивания шпината используется 300—400 кг/га (N) минеральных удобрений [490], отмечается такое явление. В искусственном озере Декатур (США) в 1956—1961 гг. вода содержала 2 мг/л (N) нитратов, а в 1966—1969 гг. — 7,4 мг/л, приближаясь к дозволённой концентрации [424].

Нарастание концентраций нитратов в водоемах вызвано увеличением производства и потребления азотных удобрений. В 1968 г. мировая промышленность произвела 30 млн. т связанного азота [57], в 1975 г. его продукция составила 60 млн. т [227]. Эта цифра имеет тенденцию удваиваться каждые 6—7 лет. Уже в настоящее время нет уверенности в том, что природные процес-

Таблица 17. Содержание нитратов в колодезных водах Молдавской ССР, %

Зона республики	Количество колодезев	Концентрация нитратов, мг/л (N)			
		0—10	11—50	51—100	101
Северная	590	44,9	31,5	8,7	14,9
Центральная	443	55,4	22,8	9,9	11,9
Южная	427	58,2	21,5	7,3	13,0
Всего	1460	51,7	26,0	8,6	13,7

сы денитрификации поспевают за возрастающим накоплением связанного азота [57]. За год реки выносят в океан 10 млн. т азота в виде нитратов и около 20 млн. т в виде органических веществ, причем до вмешательства человека океан, очевидно, успевал денитрифицировать эти количества связанных соединений азота.

По данным Б. М. Смирнова [227], ежегодно в атмосферу попадает естественным образом порядка  $10^{34}$  молекул окислов азота. Учитывая, что один сверхзвуковой самолет производит ежедневно  $5 \cdot 10^{31}$  молекул окислов азота и что в результате хозяйственной деятельности человека, в том числе при производстве удобрений, а также от испарения части связанного азота, в атмосферу поступают дополнительные количества азота, содержание оксидов азота в воздухе может существенно измениться. Значительная их часть вымывается дождями и оседает в воду и почву. Изучение динамики накопления нитратов в природе имеет в связи с этим первостепенное значение.

Нитриты обнаруживаются в воде реже и в меньших концентрациях, что зависит от способности этих соединений легко входить в химические реакции, например вызывать нитрозацию. Наличие в воде нитрита свидетельствует, как правило, о ее недавнем загрязнении. ПДК для нитрита установлена на уровне 1 мг/л [27].

За последние годы проведен ряд исследований содержания предшественников НС в водоемах нашей страны. Сообщаются данные [95] о результатах анализа 2500 проб поверхностных и 500 проб подземных вод главным образом из северной Эстонии. Нитриты обнаружены в реках в пределах 0,004—0,152 мг/л (N) и нитраты — 0,35—2,12 мг/л (N). В воде озер концентрация нитрита составляет 0,002—0,013 и нитрата 0,23—0,87 мг/л (N), а в морской воде соответственно 0,001—0,012 и 0,35—0,52 мг/л (N). Как видим, наиболее загрязнена вода рек. В озерах сельскохозяйственных районов обнаружены большие концентрации нитратов, что связано с минеральными удобрениями. В грунтовых водах некоторых территорий ферм содержание нитратов и нитритов выше нормы ГОСТа.

В Молдавской ССР [63] много водосточников, в северной зоне республики 55,1 %, в центральной 44,6 % и в южной 41,8 %

содержат воду с превышающим нормативы (10 мг/л) уровнем нитратов (табл. 17).

Определение нитратов и нитритов проводили в шести районах г. Горького и в реках Оке и Волге (всего 216 проб) [6]. В воде из водоразборных колонок нитратов было 0,34—2,04 мг/л, причем максимальное их количество обнаружено зимой. Содержание нитритов колеблется в пределах 0,16—0,88 мг/л. В р. Оке вода содержала 2,16—2,54 мг/л нитратов и 0,02—0,16 мг/л нитритов, а в р. Волге — соответственно 0,4—0,8 и 0,22—0,6 мг/л.

В Латвийской ССР определение нитратов [125] проводили в воде 105 водосточников в 10 населенных пунктах. Из водосточников с питанием от глубинных подземных вод только в одном были найдены нитраты, в остальных они не обнаружены. В поверхностных горизонтах подземных вод в 37 % случаев были найдены нитраты в концентрациях 1—10 мг/л (N).

Как видно, эти фрагментарные данные не дают возможности получить конкретное представление о степени и тенденциях загрязнения воды в стране. По-видимому, из-за применения неодинаковых методов анализа воды данные из разных республик и районов не могут быть сравнены. Это не дает возможности провести научный анализ с целью разработки рекомендаций и принятия необходимых мер для предупреждения загрязнения воды соединениями азота.

Высказывалось предположение [392] о связи между высоким содержанием нитрата, от 18 до 33 мг/л ( $\text{NO}_3$ ), в районе Гитарилла (Колумбия) с повышенным содержанием нитрата в моче и высокой заболеваемостью раком желудка. Указывается [330], что в районах с высокой частотой рака желудка в Колумбии вода в колодцах содержит до 300 мг/л ( $\text{NO}_3$ ) нитрата. Особое внимание обращают авторы на употребление колодезной воды в детском возрасте. В районе Уорксоп (Англия) питьевая вода содержала нитраты в среднем 90 мг/л ( $\text{NO}_3$ ). В том же районе обнаружена резко повышенная смертность от рака желудка [397].

С другой стороны, в одном эпидемиологическом исследовании в штате Иллинойс [367] сравнивали три популяции, применявшие воду с разным содержанием нитрата, но достоверных различий в смертности от рака любой локализации не обнаружено. Авторы подчеркивают, что высокая частота рака желудка вызвана факторами окружающей среды, но играет ли нитрат ведущую роль, трудно решить, вместе с тем эту гипотезу не следует отвергать.

Добавим, что во многих местностях повышенное содержание нитрата в питьевой воде может быть явлением недавнего прошлого. Согласно косвенным расчетам, латентный период рака может длиться 10—30 лет.

**Почва.** Роль почвы в накоплении НС еще мало изучена. Сообщалось [534] о сравнительной стойкости НДМА в почве в модельных опытах. При инкубации НДМА, НДЭА и НДПА при 30 °С (рН 6,8) в Уйллиамсонский суглинок отмечено, что в течение 70 дней осталась примерно половина добавленного НДМА.



Амидная и аминная части предшественников НС может быть представлена в почве, кроме свободных аминов, также многочисленными пестицидами, возможность нитрозации которых рассмотрена в главе 6.

Как показали опыты [333], НДМА движется так же легко, как хлориды в почве, и образовавшиеся в ней НС могут достигать корневой системы растений и водоносных горизонтов.

Почва является важным посредником между атмосферой, водой и пищевыми растениями. Почвенные микроорганизмы играют ведущую роль в процессах нитрификации и денитрификации, обеспечивающих круговорот азота, в ходе которых образуются нитрозирующие предшественники НС.

Концентрации азотсодержащих веществ в почве зависят от многих причин и условий, агрохимического фона (кислотность, содержание органических веществ, аэрация, микрофлора), показателей вносимых удобрений и пестицидов (растворимость, дисперсность и т. д.) и способов их применения. Например, если минеральные удобрения вносят на замерзшую почву, то они стекают с талой водой в низины и водоемы. Местами могут образоваться большие скопления и высокие концентрации азотных удобрений. То же происходит и при неаккуратном, неравномерном распределении удобрений по полю, в результате чего часть урожая может иметь повышенное содержание нитратов.

Широко распространенное удобрение полей с самолетов экономически эффективно лишь в случаях, когда используется крупнодисперсное удобрение в подходящую безветренную погоду, иначе большие количества удобрений могут оказаться в соседних водоемах и наряду с экономическим будет нанесен значительный экологический ущерб.

Плодородие почв является основным условием повышения продуктивности сельского хозяйства. Как отметил Н. Е. Мишустин [140], урожаи лимитируют в первую очередь азотные удобрения. Если технические культуры получают их достаточно и даже чрезмерно, то под зерновые, занимающие 54 % пахотных почв, они вносятся в недостаточном количестве, а 40 % пашни вообще не получают азотных минеральных удобрений. Хлопчатник, которому необходимо 180 кг/га азота, получает 260 кг/га, а сахарная свекла — 150 кг/га, хотя нужны гораздо меньшие дозы. Такая практика приводит к увеличению вала, но снижает качество хлопкового волокна и сахаристость свеклы. Поэтому Е. Н. Мишустин рекомендует передать излишки удобрений от технических культур под зерновые. Из этого можно для проблемы предшественников НС в почве сделать два вывода. Во-первых, в районах с преобладанием технических культур уже сейчас может иметь место значительное загрязнение как водоемов, так и пищевых растений нитратами; во-вторых, в районах, которые получают еще мало минеральных азотных удобрений в результате их перераспределения и дальнейшего повышения производства, уровни нитратов в почве и водоемах могут повыситься. Эти воп-

росы должны быть предметом более подробного обсуждения в специальной агрономической литературе и в исследованиях по сельскохозяйственной экологии, но они имеют непосредственное отношение к проблеме накопления через почву канцерогенных НС и их предшественников в растительных продуктах питания, составляющих важную часть пищи человека.

**Пищевые продукты.** Содержанию НС, нитратов и нитритов в пищевых продуктах посвящено большое количество исследований и опубликованы многочисленные обзоры [198, 414, 444, 479, 506], поэтому остановимся главным образом на исследованиях, проведенных в СССР, и на некоторых более важных обобщениях.

Поиски НС в пищевых продуктах начались после первой публикации Ender et al. [346], в которой сообщалось о нахождении НДМА в рыбной муке, вызвавшей массовую гибель от гепатоинтоксикации овец и норок. Поскольку в первых исследованиях использовали недостаточно специфические методы (например, полярографию) и методы очистки сложных смесей от примесей не были разработаны, не все публикации до 1975—1976 г., когда стал внедряться хемилюминесцентный детектор Файна, можно считать достаточно убедительными. Лишь в тех работах, где для подтверждения анализа применялся масс-спектрометр, результаты были достоверными.

Наиболее часто обнаруживали НДМА и НПИР в соленых и копченых мясных продуктах, в которые добавляли нитриты и нитраты [356], как правило, в концентрациях 1—25 мкг/кг и больше (НДМА — до 84 мкг/кг, НПИР — более 100 мкг/кг). В мясных продуктах, при обработке которых употреблялись посолочные смеси, содержащие перец, находили также НПИП (до 25 мкг/кг). Высокие концентрации НПИР (13—105 мкг/кг) и НПИП (50—60 мкг/кг) были обнаружены в Канаде в одном сорте сырокопченой колбасы, что было вызвано применением предварительно смешанной и длительно хранившейся посолочной смеси, состоявшей из соли, нитрита, нитрата, красного и черного перца. В самой смеси были обнаружены большие концентрации (до 25 мг/кг) этих НС. Принятие соответствующих мер позволило значительно снизить содержание НС в мясных продуктах [515].

В Голландии в пищевых продуктах наряду с НДМА, НДЭА, НПИР и НПИП был обнаружен НДБА в концентрациях до 4 мкг/кг [525].

В ФРГ были найдены в разных сортах сырой копченой ветчины от 1 до 19 мкг/кг НДМА, НПИП, и НПИР [408]. В Англии нашли в 10 из 75 проб соленых мясных продуктов 1—5 мкг/кг НДМА [372].

Большое внимание вызвали находки в жареном беконе значительных количеств (до 200 мкг/мг) НПИР, не обнаруживаемого в таком количестве в сыром продукте [370, 473]. Опыты показали, что предшественником НПИР может быть НПРО — неканцерогенная нитрозоаминокислота, которая под влиянием высокой температуры декарбоксилируется, давая НПИР [473].

Установлено [370], что основное количество НПИР находится в дымо-паровом конденсате и меньшая часть в вытопленном жире и самом жареном беконе. Образование НПИР было пропорционально содержанию нитрита в посолочной смеси, тогда как количество нитрата не имело значения.

По данным других исследований, количество нитрата, добавляемого к мясным продуктам при их технологической переработке, оказалось определяющим фактором. Как сообщалось [390], в США с 1971 по 1977 г. значительно снизилось содержание НПИР в жареном беконе, что объясняется ограничением количества нитрита при посолке, хотя, как подчеркивают авторы, не все фирмы смогли достичь существенного снижения содержания НПИР.

В разных странах допускается различное количество остаточного нитрита в мясных продуктах [437]: в Голландии — до 500 мг/кг, в Бельгии, Швейцарии, Югославии и Польше — до 200 мг/кг, во Франции, Италии и Венгрии — до 150 мг/кг. В Норвегии разрешается добавлять в соленые мясные продукты и полупресервы 200 мг/кг, а в ветчину, бекон, язык и другие продукты — лишь 60 мг/кг (для сохранения цвета и придания аромата), а в Финляндии и Швеции — 200 мг/кг, в Дании — 175 мг/кг. В скандинавских странах планируется снизить норму добавления нитрита с 200 до 150 мг/кг [477].

В СССР ГОСТ предусматривает 30—50 мг/кг остаточного нитрита, что при условии стерильной обработки мясных продуктов должно обеспечить как их безопасность в отношении ботулизма, так и цвет и аромат. Проводятся опыты с другими консервантами, например с аскорбатом натрия, для возможной замены или снижения количеств добавляемого в мясные продукты нитрита.

За последние годы получены многочисленные данные о содержании в мясных продуктах НС с применением хемиллюминесцентного детектора Файна. Результаты, полученные в прежние годы, подтверждаются, однако при некотором снижении обнаруживаемых концентраций, что может быть результатом как более точного анализа, так и уменьшения применяемых количества нитрита. Так, по данным [341], из ФРГ 16 % образцов мясных продуктов содержали 1—5 мкг/кг НДМА, а 2,3 % — 5—15 мкг/кг (наиболее часто в ветчине, шпиге, сырокопченой колбасе и соленой свинине).

В Англии [369] из 264 образцов различных пищевых продуктов, готовых блюд и полуфабрикатов свыше 1 мкг/кг летучих нитрозаминов (ЛНА) было найдено лишь в 24 образцах (9 %), и все положительные результаты относились к соленным и копченым мясным продуктам.

В Японии [444] 24 из 27 образцов вяленой рыбы содержали 4—38 мкг/кг НДМА.

Значительные количества (до 64 и 277 мкг/кг) НДМА были обнаружены [414] в Эстонской ССР в рыбе холодного и горячего копчения, причем все 39 образцов его содержали.

В рыбных консервах отечественного производства обнаружено [115] 3,5—8,2 мкг/кг НДМА и 1—3 мкг/кг НДЭА, а в шпротах, масле и паштете из шпротов — до 17 мкг/кг НДМА, 5 мкг/кг НДЭА и до 12 мкг/кг НПИП, в серебряном хеке и кильке в томатном соусе — 14,3 мкг/кг НДМА и 9 мкг/кг НДЭА.

В большинстве из 65 образцов пищевых продуктов из Южной Гренландии [519] было меньше 1 мкг/кг НДМА. От 0,5 до 7,4 мкг/кг НДМА обнаружено в вяленой треске, составляющей основную пищу населения начиная с детского возраста. Традиционной пищей южных китайцев в Гонконге является соленая рыба (желтый крокер), применяемая в пищу с раннего детства [400]. Содержание НДМА в самой рыбе, варенной на пару или жареной в арахисовом масле, было невысоким (0,1—0,6 мкг/кг), тогда как в повторно применяемом для жаренья масле содержалось 1,3—2,7 мкг/кг НДМА.

Аналогичные приведенным выше содержания НДМА обнаружены и в ряде образцов отечественных мясных продуктов. По данным Б. С. Ручковского [199], в полукопченой колбасе сорта «Украинская» было в среднем (7 образцов) 5,98 мкг/кг НДМА (пределы 2,5—9,7 мкг/кг), тогда как во всех 17 образцах вареных колбас НДМА не был найден или обнаружен в виде следов (<1 мкг/кг).

В Смоленской области было собрано всего 600 образцов пищевых продуктов [167], в большинстве из них (90—100 %) обнаружено от 0 до 10 мкг/кг НДМА, НДЭА, а в некоторых продуктах — НПИП, НДБА и НДПА. Однако полученные в этой работе результаты следует тщательно проверить, так как при транспортировке, хранении и анализе образцов может легко произойти контаминация даже оксидами азота, летучими аминами от лабораторных реактивов [344].

В свежем мясе, молоке, зерне, овощах, винограде, содержащих мало нитратов (нитритов), НС не обнаружены [114], а в растительных продуктах, в которых уровень нитратов (нитритов) относительно высок (свекла и черная редька) в 10 % образцов найдены незначительные (до 1,5 мкг/кг) количества НДМА. В вареных колбасах (отдельная, докторская, молочная, ливерная, мясной хлеб) и сосисках НС обнаружены в 1/3 исследованных образцов, причем содержание НДМА, НДЭА и НПИП находится в пределах 1,9—3,3; 1,5—4,2 и 0,9—1,8 мкг/кг соответственно. Более высокие концентрации НС найдены в полукопченых и копченых колбасах (краковская, свиная домашняя, тамбовская, советская): 2,9—5,4 мкг/кг НДМА; 2,8—6,1 мкг/кг НДЭА, 1,6—23,4 мкг/кг НПИП. В отдельных образцах свиной домашней колбасы обнаружено до 56 мкг/кг НПИП, из 12 образцов НС найдены в 9.

В Казахской ССР [292] были исследованы с помощью анализатора термической энергии как с газовым, так и с жидкостным хроматографом высокого давления 253 образца различных продуктов казахской кухни, в том числе 56 дневных пищевых раци-

Когда появились первые сообщения о присутствии НДМА в пиве [522], это связали с ролью процессов ферментации. При более детальном исследовании выявилась ведущая роль сушки солода прямыми дымовыми газами, содержащими оксиды азота. Такие же данные были получены нами [414] при изучении 146 образцов пива и 18 образцов солода из 13 пивоваренных заводов СССР. Один завод, пиво которого содержало 49 мкг/кг НДМА и солод с концентрацией НДМА 319,1 мкг/кг, производил сушку солода прямым дымом от сжигания природного газа. Из 18 образцов солода два содержали в среднем 193,7 мкг/кг НДМА (макс. 319,1 мкг/кг), один образец — 10 и один — 4 мкг/кг НДМА. Остальные образцы солода, сушившиеся косвенным методом (калориферы), НДМА не содержали. Большинство образцов пива содержали немного НДМА. Часть этих образцов пива была изучена параллельно [71], причем были получены аналогичные результаты.

Как показали опыты по примешиванию двуокиси серы к газам сжигания топлива, проводившиеся в ФРГ, в солоде образуется в таком случае мало НДМА. Другой эффективный путь снижения содержания НДМА в солоде — уменьшение количества оксидов азота в дыме путем увеличения притока воздуха в зону горения. Эти средства послужили значительному снижению содержания НДМА в пиве [341].

В разных странах были обнаружены такие же количества НДМА в пиве. В Японии в 24 образцах пива из 56 было найдено от 1 до 4,2 мкг/кг НДМА [444]. В США все образцы изученного пива (всего 18) содержали от 0,4 до 7,0 мкг/л НДМА [368]. Вместе с тем в виноградных винах, джине, коньяке, роме и водке, изученных в США, НДМА не обнаружен, а в шести образцах шотландского виски обнаружено от 0,3 до 2 мкг/кг НДМА, тогда как в американском, канадском и ирландском виски НДМА не было. Причиной этого считают применение ячменя (солода) при изготовлении шотландского виски. В японском саке НДМА также не было найдено [444].

Нами [308] был обнаружен НДМА в части проб (5 из 31) дистиллята яблочного сидра из Нормандии и Бретании в концентрациях 5—10 мкг/л. Можно полагать, что в этом напитке (кальвадос) НДМА образуется при домашнем изготовлении от случайного загрязнения, так как в заводских образцах НДМА не был найден.

Ввиду выявленной роли прямых дымовых газов в образовании НДМА в солоде возникла необходимость проверить и другие продукты, сушение которых проводилось дымовыми газами. В изученных семи образцах обезжиренного сушеного молока [432] во всех, кроме одного, было найдено 0,4—4,5 мкг/кг НДМА. В зерне ячменя и ржи, однако, не был обнаружен НДМА после сушки дымовыми газами [64], хотя в зерне увеличивались концентрации нитритов (до 1,5 мг/кг) и нитратов (до 5,5 мкг/кг).

Низкие концентрации НДМА были найдены и во многих дру-

Таблица 18. Летучие НС в дневном рационе жителя ФРГ (данные 1979 г.)

Пищевой продукт	НС	Потребление, мкг/чел.	% общего количества	Количество продукта, г
Пиво	НДМА	0,7	64	~ 560
Сыр	НДМА	0,01	1	~ 30
Мясные продукты	НДМА	0,1		
	НПИР	0,1	10	210
Остальные продукты	НПИР	0,01		
	НДМА	0,2	25	~ 1500
	НДМА	0,3		
Итого	НДМА	1,1	100	~ 2300
	НПИР	0,1—0,15		

Таблица 19. НДМА в дневном рационе жителя Японии

Пищевой продукт	Дневное количество, г	Средняя концентрация, мкг/кг	Потребление, мкг/чел/день
Соленые и копченые мясные продукты	12	0,5	0,006
Жареная вяленая рыба	54	30	1,62
Рыбные консервы и продукты	5	5	0,025
Молочные продукты, яйца, куры	76	0,7	0,53
Соусы и приправы	6	0,2	0,001
Жиры и масла	18	0,9	0,016
Пиво	30	1,6	0,05
Маринованные овощи, соевые соусы	27	0,3	0,008
Саке	19	0	0
Рис	234	0	0
Всего	481		1,78

гих сушеных дымовыми газами продуктах и даже в солоде. Так, в США [357] анализ 198 проб солода выявил концентрации от 1 до 9 мкг/кг НДМА, в 57 образцах сушеного молока было в среднем 0,6 (0,1—3,7) мкг/кг НДМА, такие же уровни НДМА обнаружены и в 15 образцах соевого белка и 10 образцах сушеного сыра.

Такие различия в содержании НДМА в солоде и других продуктах, сушеных дымовыми газами, следует отнести за счет наличия в солоде (в корешках и зеленом ростке ячменного зерна) хорденина, являющегося нитрозируемым амином [547].

В ряде стран сделаны попытки подсчитать, сколько НС может получить человек из типичного дневного рациона. Например, в ФРГ среднее дневное количество НС на одного жителя оценивается [341] в 1,1 мкг НДМА и 0,1—0,15 мкг НПИР (табл. 18).

Таблица 20. НС в недельном рационе жителя Англии

Пища	Потребление, кг/чел/нед	Диалкил НА		Гетероциклическое НС	
		Средняя кон- центрация, мкг/кг	Количество, мкг/нед	Средняя кон- центрация, мкг/кг	Количество мкг/нед
Соленое копче- ное мясо	0,34	1,0	0,34	8	2,7
Рыба	0,14	0,2	0,03	—	—
Сыр	0,10	0,4	0,04	—	—
Остальные продукты	9,62	0,06	0,58	—	—
Всего	10,20		0,99		2,7

Аналогичный подсчет на одного жителя Японии [444] представлен в табл. 19.

В табл. 20 приведен расчет, сколько летучих НС получает житель Англии за неделю [373].

Рассматривая табл. 18—20, следует отметить, что в табл. 20 (по Англии) не учтено пиво, которое, по подсчетам [341], составляет 64 % всего дневного количества НС. В результате достигнутого снижения концентраций НДМА в пиве (ФРГ) в 1981 г. среднесуточная доза НС составляет уже не 1,1, а около 0,5—0,6 мкг, что больше приближается к данным по Англии [402]. В Японии в силу распространенного употребления в пищу жареных рыбных продуктов дневное количество НС больше.

Отметим, что эти расчеты имеют ограниченное значение в первую очередь потому, что не учитываются количества предшественников НС, поступающих с пищей, и эндогенное образование НС. Это и не имеет смысла, так как вполне очевидно, что из-за больших индивидуальных колебаний как поступления с пищей катализаторов и ингибиторов, так и состояния желудка и других условий эндогенной нитрозации, усредненных подсчетов производить не представляется возможным. Во-вторых, в эти расчеты вошли только летучие нитрозамины и не учтены нелетучие НС, для которых еще нет удовлетворительных методов анализа.

Все же такие подсчеты помогают ориентироваться и выявить наиболее актуальные мероприятия, необходимые для снижения поступления в организм человека НС.

Определенное значение имеют данные о нахождении НС в корме для животных. По данным [412], 40 % из 171 образцов кормов для домашнего скота содержали наряду с высокими концентрациями нитрита и нитрата также НДМА (от 3 до 417 мкг/кг), хотя корреляции между содержанием последнего и концентрацией нитрита или нитрата не выявлено. Авторы обращают внимание на то, что НС могут переходить в ткани, молоко и яйца. Ранее [411] были проведены опыты на 262 курах, получавших разные

дозы НДМА. В яйцах этих кур, особенно после повышенных доз НДМА, можно было найти до 12,7 мкг/кг НДМА, а в тканях до 6,0 мкг/кг. Этот вопрос заслуживает дальнейшего исследования, особенно с применением более специфического хемилюминесцентного метода анализа.

Впервые было установлено [413] содержание НДМА и НПир в кормах для разных подопытных животных в 1977 г.: свыше 10 мкг/кг НДМА содержали 30 % и свыше 10 мкг/кг НПир — 9 % всех образцов кормов. Максимальные содержания были 68 и 79 мкг/кг НДМА в корме для мышей, крыс и морских свинок. Значительные концентрации ряда НС были выявлены и в кормах лабораторных животных [548]. НДМА обнаруживался регулярно в количествах 1—10 мкг/кг, кроме того, были найдены НДЭА, НДПА, НПип и НПир. Из 87 образцов 9 % содержали свыше 10 мкг/кг НДМА, 4 % свыше 10 мкг/кг НДЭА и 7 % свыше 10 мкг/кг НПип. Авторы правильно подчеркивают, что такое содержание сильнодействующих канцерогенов может повлиять на частоту опухолей у экспериментальных животных, даже не подвергающихся никакому воздействию. Очевидно, так называемый фон спонтанных опухолей у контрольных животных может частично объясняться канцерогенами в корме, поэтому необходимо проверять корма для животных на их содержание.

Приведенный краткий обзор данных о содержании НС в пищевых продуктах необходимо дополнить данными о наличии в пищевых продуктах предшественников НС, главным образом нитритов и нитратов, а также о роли оксидов азота в образовании НС в пищевых продуктах.

Амины и амиды не лимитируют, очевидно, возможности образования НС, так как они могут быть в пище в готовом виде или образоваться в ходе биохимических превращений белков и других соединений азота.

Основное значение имеет наличие нитрозирующего агента — нитрита — в пищевых продуктах. Поскольку в организме, в первую очередь в полости рта, в желудке при отсутствии НС1 и в мочевом пузыре, особенно в инфицированном [396], нитрит образуется восстановлением нитрата при воздействии нитратредуктазы микроорганизмов, то нитрат рассматривается также как (потенциально) нитрозирующий агент. Оксиды азота в газообразном виде в пищевых продуктах не встречаются, но, соединяясь с водой, образуют через соответствующие кислоты нитрит и нитрат.

О содержании нитрата в растительных пищевых продуктах можно найти данные как в агрономической, так и в медицинской литературе. Если раньше основной интерес с точки зрения токсикологии заключался в корреляциях между содержанием нитрата в пищевых продуктах и возникновением (особенно у детей) метгемоглобинемии (цианотической болезни) [430], то в последнее десятилетие большое внимание уделяется роли нитрата в образовании канцерогенных НС.

С агрономической точки зрения исследуются многие вопросы,



например роль минеральных удобрений и особенно их соотношения в разных почвах на урожайность, сахаристость, содержание витаминов и минеральных веществ в растительных продуктах, на крахмалистость картофеля и др. Много содержательных докладов было обсуждено на симпозиуме в г. Таллине «Минеральные удобрения и качество пищевых продуктов» [138]. Одним из общих выводов было значительное снижение качества растительных пищевых продуктов при чрезмерном несбалансированном применении азотных удобрений.

Представляют интерес данные М. Я. Роома и др. [192] о содержании нитратов ( $\text{NO}_3^-$ ) в основных пищевых продуктах растительного происхождения, приобретенных в торговой сети г. Таллина в течение 4 мес после уборки урожая (сентябрь—декабрь) в два периода: в 1969—1970 и в 1978—1979 гг. В большинстве наиболее распространенных продуктов наблюдается нарастание концентрации нитратов: в томатах — в 6,2 раза, в картофеле — в 5,6 раза, в белокочанной капусте — в 4,6 раза и в огурцах — в 2,9 раза.

Сравнимые концентрации нитратов обнаружены в овощах, продаваемых в г. Свердловске [240].

По подсчетам авторов [6], один житель г. Горького может получить в год 45,5 г нитратов с продуктами питания, причем картофель дает 15,6 г, хлеб — 3,5 г, рыба — 9 г, мясопродукты — 17,5 г. В этих данных обращают на себя внимание высокие концентрации нитритов в пшеничном хлебе и соленой капусте.

Высокие концентрации нитритов обнаружены также в некоторых импортных продуктах — в соевом белке (366—1050 мг/кг) и в фасоли (210 мг/кг), полученных из Венгрии [251].

Не приводя других данных, подчеркнем, что рост содержания нитрата в овощах и корнеплодах за десятилетие (1969—1979 гг.) [192] не вызывает сомнения. Для правильной оценки тенденций и составления прогнозов необходимо в дальнейшем систематически проводить анализы на содержание нитрата и нитрита. Также следует проводить эти анализы в сравнительно агрономическом аспекте, учитывая, что в некоторых республиках и областях азотные минеральные удобрения применяются больше, чем в других. Необходимо по всей стране внедрять гигиенические нормативы содержания нитрата и нитрита в продуктах питания. Для этого целесообразно применять формулу, предложенную для оценки максимально допустимой нагрузки нитратов и нитритов при приеме пищи и воды [28]:

$$\frac{C_{1п.р} + 40 C_{2п.р}}{0,8} + 3(C_{1в} + 10 C_{2в}) = 45 \text{ мг},$$

где  $C_{1п.р}$  и  $C_{2п.р}$  — содержание нитрита и нитрата в суточном пищевом рационе человека в расчете на азот, мг;  $C_{1в}$ ,  $C_{2в}$  — содержание нитрита и нитрата в воде, мг/л; 40 — коэффициент эквивалентности, полученный на основе расчета сравнительной степени токсичности нитрата и нитрита, содержащихся в пище (10 — в

воде); 0,8 — коэффициент сравнительной токсичности азотсодержащих веществ пищевого рациона по отношению к этим же веществам в питьевой воде; 3 — суточное потребление воды взрослым, л; 45 — допустимый суммарный норматив нитрата (мг) при энтеральном поступлении в организм человека в расчете на азот, экспериментально обоснованный исходя из 50 кг массы человека.

Следует подчеркнуть, что для получения сравнимых данных необходимо применять стандартную методику. Для нитратов можно рекомендовать модифицированный с целью замены дефицитных реактивов метод Всемирной организации здравоохранения [191].

При хранении продуктов питания могут произойти изменения в содержании нитритов и нитратов. Отмечено увеличение уровня нитрита в зерновых и крупяных продуктах по мере удлинения срока и в зависимости от условий хранения [251]. Повышение количества нитритов при хранении наблюдалось регулярно в разных исследованиях [199, 157]. Было также изучено влияние температуры хранения. В различных видах капусты [436] при хранении при  $-10^{\circ}\text{C}$ ,  $0^{\circ}\text{C}$  и  $15^{\circ}\text{C}$  содержание нитрита не изменялось заметно, тогда как при  $26^{\circ}\text{C}$  за 2 дня концентрация нитритов увеличилась в 100, а за 3 дня — в 600 раз.

Проводились подсчеты поступления в организм человека нитритов из различных источников. Из табл. 21, составленной по данным [341], видно, что расчетные величины колеблются значительно.

Подсчитано, что 10—20 % нитритов поступает в организм с мясными продуктами, остальная часть — главным образом с овощами. Как видно (по данным из Голландии), колебания очень большие.

Таким образом, приведенные данные указывают на то, что как НС, так и нитрозирующие агенты встречаются в пищевых продуктах главным образом в результате их технологической обработки (добавление нитрита, жаренье, копчение, сушка и др.). В распространенных природных продуктах НС практически нет. Данные о следах НДМА в съедобных грибах [347] и в соке растения из семейства пасленовых [338] необходимо проверить современными методами анализа.

За исключением некоторых географических районов, где имеются залежи селитры (Чили, Колумбия и др.), в природных условиях также не наблюдается повышенных количеств нитрозирующих агентов в пищевых продуктах.

Таблица 21. Суточное поступление нитритов и нитратов на человека в разных странах, мг

Страна	$\text{NO}_3^-$	$\text{NO}_2^-$
ФРГ *	75	3,3
Голландия	131 (18—570)	5,1 (1,3—41)
Швеция	48	3,0
США	106	4,1**

\* Образцы брались в районе, где вода не содержала нитратов.

\*\* При добавлении нитрита из слюны общее количество составит 12,76 мг.

Следовательно, принципиально возможно и практически необходимо принимать меры против образования НС как в пищевых продуктах, так и в организме. Это тем более очевидно, что не все образцы пищевых продуктов содержат НС: удельный вес положительных образцов, как правило, невелик. Следует полагать, что причиной этого являются отклонения в технологии приготовления пищи, устранение которых может обеспечить отсутствие НС.

**Промышленные продукты.** Химическая и фармацевтическая промышленность производят множество аминов, амидов, карбаматов и других предшественников НС. Среди них есть лекарственные препараты, ингибиторы, катализаторы, присадки. Широко используется нитрит в качестве антикоррозионного средства, для синтеза и других целей. НС синтезируются и применяются для производства красок, ракетного топлива.

В современной промышленности существуют широкие возможности образования НС и контакта с ними человека.

При вулканизации резины применяют ускорители (например, диалкиловые дитиокарбаматы и полисульфиды), которые при нагреве могут высвобождать вторичные амины [341], реагирующие с нитрозирующими соединениями. К последним относится, например, НДСА, применяемый в качестве стабилизатора вулканизации, который при нагреве высвобождает оксиды азота, реагирующие с аминами. Оксиды азота могут возникать и в других процессах, в частности при сжигании любых органических топлив.

В резинах, получаемых при непрерывной вулканизации в расплаве нитрит-нитратных солей [184], определено до 12 мкг/кг НДСА и в одном сорте резины (17ф-54-2) — 40 мкг/кг НДСА и 120 мкг/кг НМОР. В изделиях из резины, полученной непрерывным способом вулканизации, найдено до 18,5 мкг/кг НДСА и в молочных шлангах из резины 17ф-54-2 наряду с НДСА обнаружено до 100 мкг/кг НМОР.

Особое беспокойство вызвало сообщение [483] о присутствии в детских сосках ЛНА, которые экстрагировались водой. Серией анализов и опытов [391] доказано наличие в резиновых сосках для бутылок от 59 до 64 мкг/кг НДСА, 23—57 мкг/кг НДСЭА и 219—333 мкг/кг НПИП. При стерилизации бутылок с молоком или детской смесью, закрытых соской, значительная часть НС переходила в содержимое бутылки. В течение ночи в холодильнике количество НС в содержимом бутылок повышалось еще на 8—13 %. После семи стерилизаций соски содержали все еще определяемые количества НС.

В ФРГ в сосках и пустышках, а также в детских игрушках, резиновых перчатках и воздушных шарах нашли до 200 мкг/кг НДСА, 100 мкг/кг НДСЭА, 70 мкг/кг НДСБА и до 100 мкг/кг НПИП [523]. Значительные количества НС были найдены и в ускорителях вулканизации резины. Так, например, цинкдибутилдитиокарбамат содержал от 65 до 2500 мкг/кг НДСБА, а цинкдиэтилдитиокарбамат — 10—100 мкг/кг НДСЭА.

Много исследований посвящено лекарственным препаратам в связи с проблемой НС.

Отметим, во-первых, что ряд нитрозопроизводных мочевины, применяемых или предлагаемых для химиотерапии рака, оказались канцерогенными [435], в частности нитрозохлорэтилдиметилмочевина, нитрозохлорэтилдидетилмочевина, нитрозометилбисхлорэтилмочевина (BCNU) и нитрозометилтрисхлорэтилмочевина. Безусловно, применение таких препаратов для лечения рака у людей требует особо осторожного подхода. Лишь в тех случаях, когда положительный эффект препарата бесспорно доказан, можно, рассчитав, что канцерогенный эффект не проявится в течение ожидаемой продолжительности жизни, применять такой препарат. Детям он противопоказан.

После исследований Greenblatt et al. [379], доказавших возможность нитрозации фенометразина в желудке крысы, закрытом лигатурой, были проведены первые эксперименты [433] *in vitro* по нитрозации с помощью нитрита ряда лекарственных препаратов. Показано, что в кислой среде образуются НС. Окситетрациклин давал 100 %, а амидопирин 73 % теоретического выхода НДМА, дисульфирам и никетамид — соответственно 6,2 и 0,28 % теоретического выхода НДЭА, пиперин образовал НПИП, толзамид и гексагидроазепинилнитропропиофенон давали нитрозогексаметиленмин (28 и 54 % теоретического выхода). Таким образом, впервые была доказана способность третичных аминов образовать НС с нитритом.

В дальнейшем было показано, что нитрозация амидопирина легко происходит в желудке и что в опытах *in vitro* со средой, имитирующей желудочный сок, нитрит, экстрагированный из ветчины или несвежего салата, в состоянии нитрозировать амидопирин [426]. Способность подвергаться нитрозации аминофеназона (амидопирина, АП), анальгина, бромгексина в условиях имитированного желудочного содержимого показала, что, кроме амидопирина, другие два препарата также образуют НДМА [508]. Авторы приводят также списки лекарств с указанием, сколько они содержат вторичных и третичных аминов при приеме их максимальной дозы. Изучалось влияние ряда ингибиторов на нитрозацию амидопирина и пиперазина [556]. Оказалось, что открытый нами ингибирующий нитрозацию эффект танина зависит от кислотности среды, наиболее сильное подавление выявляется при pH 2,0 [307]. При изучении способности нитрозоваться 60 лекарственных соединений из ГДР [555] было выявлено, что, кроме исследованных ранее АП и пиперазина, также этамбутол, ампициллин, оксациллин, кломипрамин, дезипрамин и имипрамин образуют НС, структуры которых, однако, еще не полностью выяснены.

Доказано [484], что при инкубации АП и окситетрациклина в слюне человека с содержанием 6,6 мг/мл нитрита образовались значительные количества НДМА: из АП — 9,5 (pH 3) и 6,4 (pH 4) мкг/мл за 1 ч и из окситетрациклина — 7,7 (pH 3) и 4,2 (pH 4) мкг/мл за 1 ч.

Таблица 22. Распределение 68 лекарственных препаратов по содержанию НДМА

Количество препаратов	%	Содержание НДМА, мкг/кг
35	51	1—10
27	40	11—50
5	7	51—100
1	2	>101 (371)

Большую дискуссию вызвало сообщение [488] о том, что при приеме циметидина у больных можно было в желудке обнаружить значительно больше НС, чем в контроле. Кроме того, известно, что нитрозоциметидин и динитрозоциметидин — мутагены.

Было также доказано наличие НДМА в лекарственных формах, содержащих амидопирин [343]. Всего изучили 68 лекар-

ственных форм, таблеток, пилюль, свечей, ампул, сиропов и т. д. (табл. 22).

Высокая реакционная способность АП по отношению к оксидам азота была продемонстрирована [343] в опытах с таблетками по 300 мг АП и по 160 мг аскорбиновой кислоты, которые содержали 88, 89 и 57 мкг/кг НДМА. При экспозиции таблеток в течение 12 ч на воздухе с содержанием 1 ч/млн  $\text{NO}_2$  содержание НДМА в них возросло до 5090 мкг/кг, а при 100 ч/млн  $\text{NO}_2$  таблетки содержали 202 000 мкг/кг НДМА.

Изучение разных партий пирамидона двух фармзаводов СССР также показало наличие в них НДМА. Продолжается поиск возможностей снижения концентрации этого канцерогена в лекарственных препаратах.

Наличие значительных количеств НДМА было выявлено и в многочисленных аминах, применяемых в химической промышленности и в лабораториях в качестве реактивов, растворителей и т. п. Например, в шести образцах раствора диметиламина было найдено в среднем 6,72 мг/кг НДМА (0,65—17,3 мг/кг). Такие же концентрации были обнаружены в ряде диалкиламинов, в пиперидине, пиридине и др. Учитывая большую летучесть этих аминов, значительные количества НС могут попасть в воздух, загрязнять другие реактивы, а также воздействовать на человека. Причиной присутствия НС в аминах считают реакцию с оксидами азота в производственных помещениях или применение нитрита в металлических емкостях в качестве антикоррозионного средства.

Большое внимание вызывало обнаружение в синтетических охлаждающих жидкостях, применяемых при обработке металлов, значительных концентраций НДЭЛА.

После первого сообщения [557] о возможности образования НДЭЛА из триэаноламина и нитрита в имитированных условиях желудка эти авторы [485] обнаружили в двух образцах охлаждающих жидкостей 400 и 800 мг/кг НДЭЛА, образовавшегося при рН 10,2—11,4. В других образцах этих жидкостей обнаружено от 0,02 до 3 % НДЭЛА [355]. Подобные жидкости содержат до 45 % триэаноламина, представляющего собой поверхностно-активное вещество (ПАВ), и до 18 % нитрита натрия (рН 9—11).

На предприятии, где проводили шлифовку твердых металлических сплавов [389], обследовали 21 рабочего и условия их труда. У четырех рабочих в моче был найден НДЭЛА (0,5—5 мкг/л), в воздухе у рабочего места было 5 мкг/м<sup>3</sup> НДЭЛА, в концентрате шлифовальной жидкости — от 40 до 1600 мкг/л НДЭЛА.

Этот же канцероген обнаружен и в косметических продуктах — кремах для лица, лосьонах, шампунях (200 мкг/кг) в концентрациях до 20 000—40 000 мкг/кг. Если применять косметические средства для лица по 1—2 г, то в день экспозиция может составить 50 мкг. При профессиях актера или художника экспозиция может быть выше. НДЭЛА выводится с мочой у крыс в количестве 62—84 % от нанесенной на кожу, ингалированной или примененной перорально дозы. Доказано [340], что НДЭЛА в косметическом креме хорошо резорбируется через кожу человека и выделяется с мочой.

Недавно были обнаружены НС также в средствах, применяемых для мытья посуды. Первое сообщение [474] касается мытья лабораторной посуды. Авторы обнаружили НДМА и НДЭА в контрольных анализах, где НС не должны были быть. Поиск причин выявил, что некоторые синтетические составы, которыми мыли лабораторную посуду, содержали 1—11 мкг/л НДМА, 2—5 мкг/л НМЭА и 1—8 мкг/л НДЭА.

В трех из 11 домашних средств для мытья посуды и в одном из четырех для чистки поверхностей было обнаружено [461] 112—661 мкг/кг N-нитрозо-N-метилдодециламина и 46—151 мкг/кг N-нитрозо-N-метилтетрадециламина. Причиной оказалось наличие в составе этих средств N-диметилдодециламин-N-оксида (лаураминоксид). Эти же соединения были обнаружены в шампунях [394]. Оба НС канцерогенны для лабораторных животных.

Как видно из изложенного, в многочисленных продуктах химической и фармацевтической промышленности встречаются НС нередко в больших концентрациях, что может быть причиной значительного воздействия этого соединения на человека, особенно в производственных условиях.

#### Принципы предупреждения воздействия НС на человека

Хотя канцерогенное действие НС на человека и не доказано, существующие данные позволили международным экспертам [401, vol. 17] рассматривать их как практически канцерогенные для человека, в частности в том случае, когда у двух видов животных обнаружено их канцерогенное действие. Для более легкой ориентации в сложных взаимодействиях НС с человеком приведем на рис. 6 схему, составленную Preussmann et. al. [482] и дополненную нами.

Как видно из приведенной схемы, можно развивать многочисленные направления предупреждения воздействия НС. Так, снижение содержания в пище человека нитратов — одно из основных средств, которое зависит от практики применения минеральных удобрений. Если использовать рациональные способы их



Рис. 6. Схема мероприятий, предотвращающих воздействие НС на человека.

внесения, т. е., во-первых, количество, соответствующее агрохимической характеристике почв и потребностям растений (синтез белка, пластические функции), и, во-вторых, соблюдение точности при их внесении, то содержание нитратов в растительных пищевых продуктах удастся снизить и можно будет избежать быстрого загрязнения водоемов нитратами.

Важным источником загрязнений могут быть и животноводческие фермы, стоки от которых содержат большие количества аммиака и нитрита (ранние стадии нитрификации). Необходимо полностью изолировать от водоемов все хранилища навоза и навозной жижи, особенно при геологических условиях, характеризующихся карстовыми породами.

Как доказано, при хранении пищи, особенно при комнатных температурах, в овощах нитраты переходят в нитриты. Эти процессы связаны с деятельностью микроорганизмов и могут быть в принципе легко приостановлены или замедлены разными путями — применением холода, стерилизацией и т. п. Влияние жаренья бекона на количество НПИР хорошо доказано. Следует пропагандировать более безвредные способы кулинарной обработки, чем, например, жаренье бекона, вызывающее образование НПИР.

Количество добавляемого в мясные продукты нитрита можно значительно снизить. Уже небольшое снижение (до 125 мг/кг) привело в США к уменьшению образования НПИР при жаренье бекона [390], хотя и не достигнуто окончательного устранения этого канцерогена. При обсуждении вопроса о целесообразности уровней нитрита в мясных продуктах высказывается возможность

ограничения его добавки на уровне 25 мг/кг, обеспечивающего стойкий цвет [477].

Практика в СССР показывает, что ГОСТ (30—50 мг/кг остаточного нитрита) обеспечивает цвет и аромат продукта и что ботулизм не встречается. Необходимо искать новые консерванты, в том числе аскорбаты, и, возможно, следует даже в будущем согласиться с изменением цвета мясных продуктов. Представляет интерес сообщение [359] о резком снижении уровня остаточного нитрита в беконе и, как результат, почти полном устранении НПИР в жареном беконе, подвергнутом стерилизации путем облучения  $^{60}\text{Co}$  (3 Мрад при  $-40 \pm 5^\circ\text{C}$ ).

Исследования содержания оксидов азота в копильном дыме, проводившиеся в Таллинском политехническом институте, указали на ряд возможностей снижения их концентрации [97, 99, 414]. Не исключено, что как более радикальная мера требует дальнейшей разработки методика применения безвредных копильных жидкостей.

Как показала практика в ФРГ [402], содержание НДМА в пиве оказалось возможным снизить путем видоизменения технологии сушки солода.

Вредное воздействие табачного дыма можно предотвратить наиболее кардинальным способом — прекращением курения. Как было указано, эта мера важна и для окружающих, не только для курящего. Кроме того, есть и возможности снижения содержания НС в табачном дыме — выращивание табака, избегая излишков азотных минеральных удобрений, и применение фильтров из ацетата целлюлозы, снижающих на 75 % количества НС в главной струе дыма [318].

Как и от курения табака, следует отказаться от частого приема нитрозирующих лекарств и заменить их другими. Для этого нужна соответствующая разъяснительная работа как среди врачей, так и населения. Полезными могли бы быть данные в соответствующих справочниках о лекарствах, плохо или не подвергающихся нитрозации. Надо полагать, что поиски технологических вариантов для снижения содержания НДМА в АП не приведут к полному успеху, ввиду чего этот препарат, очевидно, правильнее заменить ненитрозирующимся анальгетиком.

Очевидно, также следует отказаться от косметики, если полный отказ нереален — применять лишь свободные от НС средства. Для этого необходимо, чтобы ГОСТы и ТУ предусматривали анализы на НДЭЛА и соответствующая информация была бы на этикетке.

Сейчас уже достаточно оснований для того, чтобы в условиях производства, где производят или применяют амины и нитриты и в воздухе много оксидов азота, проверять воздушную среду рабочего места на наличие летучих НС. Как показали анализы воздуха в цехах кожевенного завода, обычная вентиляция и уборка пола обеспечивают значительное снижение концентрации НДМА в воздухе (с 47 до 1,1—3,4 мкг/м<sup>3</sup>).



Существуют многочисленные возможности заменить ускорители вулканизации в резиновой промышленности на такие, которые не дают НС [341].

Охлаждающие жидкости можно также изготавливать из компонентов, не дающих НДЭЛА. Такие вещества имеются, но составы из них еще стоят дорого [513]. Необходимо направить мысль изобретателей, химиков и технологов на эти вопросы.

Нитрит — наиболее дешевое и эффективное антикоррозионное средство, но его переход в НС делает его использование опасным.

Поступление извне в организм предшественников НС можно ограничить разными способами содержания нитратов и нитритов в пище и воде. Поскольку в индивидуальном порядке это нелегко обеспечить, необходимы законодательные меры. Одна из возможностей — указывать на этикетках минеральной воды содержание нитратов (нитритов минеральная вода не должна содержать). Необходимо также разрабатывать способы очистки воды от нитратов.

Меры по снижению загрязнения городского воздуха окислами азота разрабатываются и частично применяются. В свете приведенных выше данных эти исследования необходимо резко усилить и ускорить их внедрение.

Важным мероприятием является организация повсеместного систематического мониторинга на наличие как оксидов азота в воздухе, так и нитратов в воде и в растительных пищевых продуктах. Для этого нужны стандартные доступные методы анализа. В результате станет возможным выявление тенденций и составление прогнозов для принятия организационных мер.

Необходимы систематические исследования для выяснения причин сезонности и тенденций загрязнения воды, а также эпидемиологические исследования для определения корреляций между загрязнением и здоровьем населения. Есть основания опасаться, что промедление в организации таких исследований с широким охватом территорий нашей страны может привести к необратимым изменениям, в частности в содержании нитратов в воде. Уже сейчас известно, что намного экономичнее предотвратить такое загрязнение, чем в будущем искать методы очистки воды.

Образование предшественников НС в организме трудно регулировать. Известно, например, что индивидуальные колебания содержания нитрита в слюне больше, чем вызванные разными количествами поступающих в организм нитратов. Требуются дальнейшие научные исследования для разъяснения закономерностей эндогенного образования НС.

Вероятно, представило бы интерес изучить разные варианты попыток изменить флору кишечника, в том числе и путем интенсивного внесения микробов молочнокислого брожения. Возможно, удастся заселить кишечник антагонистами микробов, производящих нитрит и способствующих нитрозации, хотя, как показывают некоторые исследования [459, 489], это очень трудно.

Поскольку в полости рта нитрат, выделяемый со слюной, восстанавливается в нитрит, следует искать средства гигиены рта, ингибирующие эти процессы.

В предупреждении воздействия канцерогенных агентов на организм человека важное значение могут иметь многочисленные модифицирующие химический канцерогенез факторы [16], действующие на разных этапах взаимодействия канцерогена со структурами организма, начиная с проникновения его через клеточные мембраны до образования повреждений ДНК и их репарации и далее на этапах прогрессии опухоли после образования первой клетки, получившей преимущества по сравнению с соседними клетками и способной продуцировать опухолевый клон. Модифицирующие факторы могут быть ко- и антиканцерогенные, экзогенные и принадлежащие организму-хозяину. Следует ожидать, что применение антиканцерогенного или устранение коканцерогенного модифицирующего фактора приведет к уменьшению эффекта канцерогена.

Накопленные за последние годы фактические данные о биологическом действии НС, об их образовании и обнаружении в окружающей среде привели к выдвижению ряда рабочих гипотез, одну из которых, касающуюся этиологии рака желудка, следует привести. Эту гипотезу сформулировали в 1975 г. одновременно две группы известных ученых — Weisburger, Raineri [551] и Cogea et al. [329], причем во второй группе наряду с экспериментаторами участвовали и видные онкоэпидемиологи. По этой гипотезе одна из наиболее часто встречающихся разновидностей рака желудка — интестинальный тип (аденокарцинома) является конечным результатом серии мутаций и последовательных трансформаций клеток, которые начинаются в течение первого десятилетия жизни. Именно за счет колебаний частоты этого типа рака желудка отмечается учащение рака желудка в одних странах (Япония, Колумбия) и снижение его частоты в других (США). Эпидемиологические исследования выявили ряд пищевых продуктов, коррелирующих с высокой частотой рака желудка, но нет ни одного определенного пищевого фактора, общего для всех географических районов с высокой частотой рака желудка. Можно лишь отметить, что большинство из них обладает раздражающим действием (жареные блюда, растительные продукты с твердой оболочкой, маринованные и квашенные овощи, вяленая соленая рыба и т. п.). Более определенной является корреляция между пониженным риском заболеть раком желудка и употреблением в пищу свежей зелени, различных сочных овощей и листьев, особенно зеленого салата и цитрусовых, содержащих значительные количества витамина С. Таким образом, сами пищевые продукты не являются канцерогенами, а лишь создают условия для проявления канцерогенного эффекта.

Мутации могут быть вызваны химическим мутагеном — канцерогеном, вероятно НС, образующимся где-то между полостью рта и желудком из нитрита слюны и азотсодержащих компонентов

пищи. Корреляция между высоким содержанием нитрата в питьевой воде и высокой частотой рака желудка особенно ясна в Колумбии. В пище присутствует метилгуанидин, который в содержимом желудка превращается под воздействием нитрита в сильный канцероген — нитрозометилмочевину. Показано, что прибавление вторичных аминов к слюне человека продуцирует нитрозамины в большем количестве, чем можно предполагать. Это, по-видимому, связано с жизнедеятельностью микроорганизмов, количество которых может резко колебаться в зависимости от состояния полости рта и разных патологических процессов в пищеварительном тракте.

В нормальных условиях образующиеся НС не проникают в клетки желудка, возможно, из-за наличия защитного слизистого барьера. Последний может нарушаться грубой раздражающей пищей, поверхностно-активными соединениями и т. п. После наступления первой мутации возникают участки типа кишечного эпителия, в результате чего изменяется защитный слизистый барьер и рН повышается. Микробы могут теперь размножаться в желудке, способствуют восстановлению нитрата в нитрит, повышая общее количество нитрита и возможность образования НС. Этот процесс атрофии и метаплазии слизистой желудка продолжается 30—50 лет, пока у некоторых людей, имеющих эти изменения, не возникает окончательная мутация и трансформация клеток, приводящая к злокачественному инвазивному росту.

По этой гипотезе важная роль приписывается аскорбиновой кислоте, которая ингибирует образование НС в организме и может рассматриваться как эффективный антиканцерогенный модифицирующий фактор.

Схему Preussman et al. [482], приведенную выше, следует, по нашему мнению, дополнить применением ингибиторов нитрозаминов, в первую очередь аскорбиновой кислоты, способствующей ограничению воздействия на организм образующихся эндогенно НС.

Не исключено, что НС могут быть причиной различных локализаций рака. Для успешного изучения их этиологии и разработки профилактических мер целесообразно сформулировать рабочие гипотезы по отдельным локализациям и, дополняя их новыми фактами, доказывать, отвергать или видоизменять.

Наконец, важным для профилактики рака является вопрос гигиенического нормирования [306].

Практически ПДК или другие нормативы крайне нужны как законные основания, позволяющие требовать выполнения определенных ограничений в первую очередь в промышленности. При нескольких источниках загрязнения, например воздуха, очевидно, целесообразно нормировать выбросы каждого источника.

Вызывающий много дискуссий вопрос о теоретических основах нормирования — следует ли придерживаться пороговой или беспороговой концепции, на уровне современных знаний, очевидно, трудно решить. Главное в том, чтобы на основании возможно

большого количества информации (биологической, эпидемиологической, технологической) вынести согласованное решение о ПДК, придать ей законную силу и неуклонно требовать ее выполнения. Опыт по применению в практике ПДК для БП показывает, что нельзя допускать нарушения этой ПДК. В настоящее время еще недостаточно развиты средства для претворения в жизнь узаконенных ПДК. В первую очередь имеется в виду обезличка ответственности и недейственность санкций за нарушение ПДК.

Несмотря на это гигиеническое нормирование следует также дополнительно включить в схему, предложенную Preussmann et al. [482].

Очевидно, по мере накопления научных данных о роли модифицирующих факторов следует разрабатывать подходы к нормированию реальных комбинаций канцерогенов и модифицирующих факторов. Эти комбинации могут быть, разумеется, очень сложные и простые формулы не смогут помочь сориентироваться во всех взаимодействиях. Вероятно, следует в будущем применять сложные методы расчетов и анализа с помощью ЭВМ. Но уже сейчас необходимо искать принципиально правильные и практически эффективные пути для решения этих вопросов, понимая их сложность и избегая необоснованных упрощений.

Резюмируя изложенный в данной главе материал, следует в первую очередь отметить многопрофильность исследований, накопивших за сравнительно короткий срок громадный объем фактических данных о канцерогенных НС. Эта группа канцерогенов насчитывает более 300 соединений, хотя экологическое значение имеют два-три десятка. Подчеркнем, что ввиду ограниченных аналитических возможностей в настоящее время поддаются изучению и количественной оценке в окружающей среде лишь летучие с водяным паром НС и единичные нелетучие НС (НДЭЛА, ННН, НА). Сейчас не известно, как представлены в окружающей среде остальные нелетучие НС, многие из которых обладают выраженной канцерогенной активностью.

У НС общие черты с ПАУ, так как к их образованию имеют отношение различные технологические процессы, включая сжигание топлив, многочисленные разделы химического синтеза и даже кулинарная обработка пищи. С другой стороны, НС имеют черты природных канцерогенов, поскольку в их образовании могут играть важную роль микроорганизмы, обеспечивающие круговорот азота в биосфере.

В отличие от других известных канцерогенов НС могут образовываться из неканцерогенных предшественников, широко представленных в окружающей среде, что придает дополнительное значение экологическим аспектам НС и требует своеобразных подходов к изучению всей проблемы.

Из рассмотренных выше данных следует, что основным источником поступления НС и их предшественников в организм человека являются пищевые продукты, а также продукты химической, фармацевтической и резиновой промышленности и вода. Воздуш-

ная среда имеет более ограниченное значение, НС встречаются в ней в первую очередь в цехах промышленных предприятий, предшественники же в виде оксидов азота во все возрастающих концентрациях обнаруживаются и в атмосферном воздухе. Важно подчеркнуть в этой связи, что имеющиеся в нашем распоряжении данные анализов окружающей среды на сегодня не обязательно будут действительны даже в недалеком будущем. Где сейчас отсутствуют НС, возможно их обнаружение в дальнейшем. Это обстоятельство должно особенно настоятельно заставлять организовать научные исследования и действенный мониторинг разных объектов окружающей среды для выявления тенденций динамики НС и их предшественников во времени и пространстве (см. главу 8). Для обеспечения эффективности мер предупреждения распространения этих соединений в экосистемах неизбежны как широкая публикация соответствующих исследований, так и научная дискуссия. Если данные мониторинга будут накапливаться лишь на ведомственном уровне, их правильное использование остается сомнительным. С другой стороны, в связи с осознанием угрозы уже принимаются меры по ограничению образования НС, например снижение нормативов добавления нитрита в мясные изделия, замена амидопирина другими анальгетиками, изменение технологии сушки солода при производстве пива и т. д.

Следует несколько уточнить часто применяемое выражение об ubicquitarности НС. Действительно, их можно найти в разных объектах окружающей среды и вполне очевидно, что со временем будут обнаружены новые НС в новых объектах и образцах. Вместе с тем необходимо учитывать, что почти в каждом исследовании ряд образцов, иногда преобладающая часть, не содержит НС. Следовательно, образование НС зависит от каких-то, возможно, случайных условий, которые необходимо выявить и устранить. В этом смысле НС не ubicquitarны, если под этим словом понимать буквально все изучаемые образцы. Именно сравнительное изучение положительных и отрицательных образцов, выявление различий в их характере и производстве может дать указание для предупреждения образования НС.

Как видно, НС тесно связаны с теми явлениями, которые наиболее угрожают здоровью человека — с загрязнением окружающей среды от промышленности и автотранспорта и с чрезмерным применением минеральных удобрений. При оценке вредности удобрений с точки зрения экологии увеличение возможности образования НС приобретает растущее значение наряду с проблемой эвтрофикации водоемов и опасности возникновения метгемоглобинемии.

Правильное отношение к проблеме НС в окружающей среде во многом зависит от научных установок ведущих специалистов в области экологии, сельского хозяйства, многих отраслей промышленности и медицины.

Существующие данные о возможности предупреждения воздействия НС на человека дают основание для успешного решения этой проблемы.

**КАНЦЕРОГЕННОСТЬ ПЕСТИЦИДОВ,  
ЗАГРЯЗНЯЮЩИХ БИОСФЕРУ**

В отличие от других загрязнителей атмосферы пестициды преднамеренно распыляются в естественной среде для борьбы с вредителями различных культур в сельском хозяйстве, паразитами домашних животных и человека. Области, обрабатываемые пестицидами в экономически развитых странах, измеряются десятками миллионов гектаров и составляют значительную часть территорий этих стран. Многие пестициды являются химически стойкими соединениями, которые медленно распадаются в почвах или водоемах. Часто они хорошо растворимы в жирах, что создает возможность их накопления в растениях, тканях животных и человека. Постепенное ослабление чувствительности вредителей к применяемым препаратам вызывает необходимость создания и использования все новых пестицидов, причем их всегда применяют в преднамеренном излишке. Все это создает возможность глобального загрязнения биосферы.

Отрицательные экологические последствия циркуляции пестицидов обсуждались неоднократно [160, 185]. К ним относится загрязнение почвы, грунтовых вод, сельскохозяйственной продукции, дикорастущих съедобных растений и грибов, нарушение популяционных характеристик животных и растений, обеднение их видового состава, острое отравление человека, животных и полезных насекомых.

Экологические последствия воздействия пестицидов на биомы во многом остаются не изученными. Известно, что они обладают значительной токсичностью и способны к уничтожению целых популяций организмов. Отдаленные последствия малых доз пестицидов связаны с гонадотропным и эмбриотоксическим действием. Последнее проявляется в связи со способностью пестицидов проникать в плод через плаценту. Патологические изменения в дальнейшем развиваются у потомства [201].

Почти все пестициды обладают мутагенным эффектом, который проявляется в отношении бактерий, дрожжей, дрозофилы и других организмов. Цитогенетические нарушения возникают у различных видов животных и растений, в том числе в лимфоцитах, клетках костного мозга и фибробластах человека [512].

Таким образом, спектр биологических нарушений, возникающих в организме под влиянием пестицидов, чрезвычайно широк.

Важно оценить возможную онкологическую опасность, связанную с их широким применением. В связи с этим в настоящей главе будет дан анализ современного состояния исследований, связанных с оценкой канцерогенности пестицидов и их возможной ролью в распространении злокачественных новообразований человека.

#### **Канцерогенность пестицидов для лабораторных животных**

Данные о канцерогенности пестицидов довольно противоречивы. Наиболее полные сведения обобщены в монографиях МАИР [495]. Мы постарались проанализировать данные, касающиеся изучения возможного канцерогенного действия 80 препаратов, которые широко использовались в разных странах и контакт которых с человеком можно считать доказанным (табл. 23 и 24). Таблицы охватывают большинство пестицидов, рассмотренных экспертами МАИР за десять лет (1972—1982 гг.). Препараты, приведенные в таблицах, различаются по характеру действия и химической структуре. Среди них имеются инсектициды, гербициды, фунгициды, родентициды, растворители и вещества, которые не применяются в чистом виде, а входят в рецептуру пестицидов. Большинство ядохимикатов относится к числу галогенсодержащих углеводородов, среди которых преобладают хлорсодержащие соединения. Наряду с этим имеются вещества различной химической структуры — карбаматы, производные тиомочевины, лактоны, индольные соединения, соли металлов и др. Двадцать два исследованных препарата (амитрол, арамит, винилхлорид, гептахлор, ДДТ, 1,2-дибром-3-хлорпропан, диметилкарбамоилхлорид, дихлорэтан, мирекс, монурон, нитрофен, полихлорированные бифенилы, β-проприлактон, соли свинца, сульфаллат, тетрачлорэтан, тетрачлорвинфос, токсафен, хлордекон, хлороформ, этилендибромид и этилентиомочевина) вызвали в эксперименте опухоли по крайней мере у двух видов лабораторных животных. Эксперты МАИР признали эти пестициды канцерогенными, потенциально опасными для человека.

Из табл. 23 видно, что перечисленные препараты вызывают опухоли разных органов — печени, почек, легких, преджелудка, кожи, молочной, щитовидной и цимбаловой желез, желчных путей и т. д. Морфологическая структура индуцированных опухолей весьма разнообразна — гепатоцеллюлярные карциномы, аденомы (легких), карциномы преджелудка и молочных желез, нефробластомы, саркомы и другие формы новообразований. Остальные 21 препарат вызвали опухоли у одного из видов животных и, по данным экспертов МАИР, сведения об их канцерогенности следует считать ограниченными.

В табл. 24 включены 37 пестицидов, канцерогенность которых экспертами МАИР не установлена. Это не означает, что они лишены бластомогенной активности. Только четвертая часть этих препаратов не вызывала у животных опухолей. В отношении боль-

Таблица 23. Результаты изучения канцерогенности пестицидов, по данным МАИР [401]

Соединение	Том монография [401]	Виды животных и органы-мишени		
		Крыса	Мышь	Другие животные
Амитрол (3-амино-1,2,4-триазол)	7	Щитовидная железа	Щитовидная железа	Форель—печень
Арамит	5	Печень	Печень	Собака—мочевой пузырь и желчные пути
Бис(2-хлор-этил)-эфир (хлорекс)	9	—	Печень, подкожная клетка	—
Винихлорид	7	Печень (ангиосаркомы), Почки, цимбаловы, слюнные железы	Легкие, молочная железа Печень (гемангиосаркомы)	—
Гексабензол	20	—	Печень	Хомяки—печень, щитовидная железа
Гексабутадион	20	Почки	Не доказана канцерогенность	—
Гексахлорэтан	20	Почки?	Печень	—
Гексахлорциклогексан (технический) и линдан	5, 20	Неадекватные данные	»	—
Гептахлор и его эпоксид	5, 20	Печень	»	—
ДДТ и производные	5	Не доказана канцерогенность	Печень, легкие	Форель—печень
Дельдрин	5	Не доказана канцерогенность	Печень	Неадекватные данные
Диаллат	30	Неадекватные данные	» легкие	—
1,2-Дибром-3-хлорпропан	15, 20	Преджелудок и молочная железа	Преджелудок	—
Дикофол	30	Неадекватные данные	Печень, легкие	—
Диметилкарбамойлхлорид	12	Носовые полости	Кожа, подкожная клетчатка	—
1,2-Дихлорэтан	20	Преджелудок, печень	Легкие, лимфотическая система, матка	—
Дихлорофос	20	Не доказана канцерогенность	Пищевод?	—
Каптан	30	Неадекватные данные	Двенадцатиперстная кишка	—
Квинтозан (пентахлорнитробензол)	5	То же	Печень	—
Мирекс	5, 20	Печень	»	—
Метилиодид	15	Подкожная клетчатка	Легкие?	—
Монурон	12	Печень и другие органы	Легкие, печень	—



Соединение	Том монографии [401]	Виды животных и органы-мишени		
		Крыса	Мышь	Другие животные
Нитрофен	30	Поджелудочная железа	Легкие, печень	—
Пентахлорфенол	20	Отрицательный результат	Печень?	—
Полихлорированные бифенилы (в рецептуре пестицидов)	7	Печень	Печень	—
β-Пропилактон	4	Кожа, подкожная клетчатка	Подкожная клетчатка, печень	Хомяки — кожа
Свинца соли (ацетат)	1			
Сульфаллат	30	Почки (глиомы)	Почки	—
Терпен полихлорированный (стробан)	5	Молочная железа, преджелудок	Молочная железа, легкие	—
Тетрахлорвинфос	30	—	Печень	—
1,1,2,2-Тетрахлорэтан	20	Щитовидная железа	»	—
Тетрахлорэтилен	20	Надпочечники	»	—
Токсафен	20	Печень?	»	—
		Неадекватные данные	»	—
1,1,2-Трихлорэтан	20	Печень	»	—
Трихлорэтилен	20	Щитовидная железа	»	—
Углерод четыреххлористый	1,20	Неадекватные данные	»	—
		То же	Надпочечники	—
		Печень	Печень, легкие	Хомяки — печень?
			Печень	Форель — печень?
Хлорбензилат	5,30	Неадекватные данные	»	—
Хлордан	20	То же	»	—
Хлордекон	20	Печень	»	—
Хлороформ	1,20	Почки, щитовидная железа	»	—
Хлорталонил	30	Почки	Не доказана канцерогенность	—
Этилендибромид	15	Преджелудок	Преджелудок	—
Этилендиомочевина (продукт распада этиленбисдитиокарбама-та)	7	Щитовидная железа	Печень	—

Таблица 24. Пестициды, исследования которых признаны недостаточными для заключения о канцерогенности [401, vol. 1, 4, 5, 7, 9, 12, 15, 20, 30]

Алдрин	1-Нафтилтиомочевина	Орто-Фенилфенол
Гексахлорфен	Паратион	Флуметурон
2,4-Д и эфиры	Пиперонилбутоксид	Фосфиноксид
Орто-Дихлорбензол	Пропиленоксид	Хлордобензодиксин
Пара-Дихлорбензол	Профам	Хлордимерформ
Дихлорметан	Трис (1-азиридинил)	Хлорпрофам
Карбарил	1,1,1-Трихлорэтан	Цектрам
Малатион	2,4,5-Трихлорфенол	Цинеб
Маленовый гидрази	2,4,6-Трихлорфенол	Цирам
Манеб	Трихлорфон	Эндрин
Метаксон	2,4,6-Т и эфиры	Этиленоксид
Метилпаратион	Фебрам	Этилселенак
Метоксихлор		

шинства пестицидов условия постановки опытов были признаны неадекватными, т. е. на их основе нельзя было сделать никаких выводов. Это связано с недостаточным числом животных в группах, отсутствием надежного контроля, кратковременностью экспериментов, неправильным выбором доз, недостаточным патоморфологическим анализом и другими причинами. Вполне вероятно, что более тщательные исследования позволили бы обнаружить канцерогенность и у большинства препаратов, включенных в табл. 24. Так, дополнительные исследования представили новые доказательства канцерогенности для животных четыреххлористого углерода, хлороформа, гептахлора, мирекса и других пестицидов. Соединения мышьяка не включены в таблицы, так как оказались неканцерогенными для животных, но они вызывают опухоль у человека. Таким образом, при испытании на канцерогенность 80 пестицидов положительный результат обнаружен у 43 препаратов (53,7%), причем для 22 (25%) доказано наличие канцерогенной активности. Эти данные нельзя считать окончательными, поскольку дополнительные исследования могут увеличить число канцерогенных пестицидов. На это указывают и результаты, полученные в СССР. Их итоги и принципы подхода к проблеме канцерогенности пестицидов изложены в ряде обзоров [119, 120, 175, 195, 258, 259, 274]. На двух или одном виде животных установлен канцерогенный эффект производных дитиокарбаминовой кислоты — изопропилфенилкарбамата, цирама, цинеба, манеба, ТМТД, севина, производных мочевины — монурона, диурона, каторана, симметричного триазана, 8-оксихинолина [3, 171, 172, 196, 197, 261]. Представлены новые доказательства канцерогенности хлорофоса [166]. Некоторые пестициды — полихлорпинен, дилор, циодрин, гардон, ленацил опухолей у животных не вызывали [58, 177].

Эти данные могли бы дополнить табл. 23 и 24, но, к сожалению, они лишь частично были использованы экспертами МАИР. Исследования, проведенные в СССР, подтверждают, что большинство пестицидов обладает канцерогенной активностью.

### Пестициды — источники канцерогенных нитрозосоединений

В предыдущих главах книги было показано, что канцерогенные НС могут возникать в результате реакции нитрозирования аминов (амидов) различными азотсодержащими соединениями — нитритами, окислами азота и др. Установлено, что многие пестициды могут нитрозировать *in vitro* и *in vivo* с образованием НС [342, 345, 454, 514]. Преимущественно нитрозируются пестициды, содержащие вторичную или третичную аминогруппу. Интенсивность образования НС зависит от характера аминогрупп, нитрозирующих агентов, рН, температуры, наличия ингибиторов или активаторов реакции и других условий. Так, например, из тирама образуется 5,7 %, из цирама — 2, из фебрама — 1,6 и из даминозида — 1,4 % канцерогенного НДМА [514]. Если в модельных условиях повышать концентрацию нитрозирующего агента — нитрита, то выход НДМА при нитрозировании цирама может достичь 20 %. Оптимальные условия реакции достигаются при рН2 и температуре 37 °С в течение 10 мин. При повышении значений рН скорость нитрозирования снижается [342]. Последняя протекает в соответствии с законами химической кинетики независимо от того, нитрозируются ли пестициды или другие амины (амиды).

Некоторые классы пестицидов обладают более высокой способностью, чем другие, к образованию НС: диалкил-тиокарбаматы, тиокарбамоил-дисульфиды, диметиламиновые соли феноксиуксусной кислоты, производные динитроанилина, морфолина, ди- и триэтаноламиновые соли ряда пестицидов и т. д. [401, vol. 30]. Эксперты МАИР недавно составили список пестицидов, из которых образуются НС (табл. 25).

Важно отметить, что из таких пестицидов, как хлороксурон, циклурон, даминозид, димефокс, фенурон, фебрам, тирам и цирам при нитрозировании образуется НДМА; из динитралина — НДЭА; из бенфлюралина — N-нитрозобутилэтиламин. Следовательно, многие пестициды могут быть источниками наиболее опасных канцерогенов. Способность к их образованию обуславливает загрязнение канцерогенными НС, которое было установлено у разных классов пестицидов — амидов, карбаматов и тиокарбаматов, триазинов, фосфоорганических препаратов, производных мочевины и др. Так, показано [327, 493], что концентрация НДМА в диметиламиновых солях ряда пестицидов составляла 180—640 мкг/кг. Загрязнение вызвано реакцией диметиламина с нитритом натрия, который добавлялся в качестве добавки в пестициды. Другой канцероген (НДПА) обнаружен в гербициде трифлюралине в концентрациях 11—202 мкг/кг, что, возможно, связано с нитрозированием дипропиламина или транснаитрозированием [401, vol. 30].

В настоящее время установлена возможность образования канцерогенных НС из пестицидов непосредственно в почве. Так, было показано, что внесение в почву диметилдитиокар-

Таблица 25. Пестициды, образующие НС [401, vol. 30]

Алдикарб	Димефокс	Метомил	Трифорин
Атразин	Динитралин	Оризалин	Фебрам
Бензтиазурон	Додин	Пендиметалин	Фенурон
Беномил	Изопропалин	Прометрин	Флюхлорамин
Бенфлюралин	Карбендазим	Пропоксур	Хлороксурон
Бутралин	Карбофуран	Симазин	Циклуран
Бухс-тен	Карбарил	Тирам	Цирам
Глифосат	Ландрин	Трифлюралин	Этиофенкарб
Даминозид			

бамата в диэтилкарбамата приводит к накоплению в ней вторичных аминов в количестве до 0,25 % от внесенных пестицидов. Из них в почве образуется НДМА [297, 533]. В почве нитрозируются фунгицид, тирам и атразин [297, 416]. Потенциально такая возможность существует и для других пестицидов. Таким образом, в почве за счет пестицидов могут создаваться источники канцерогенных НС, которые могут вымываться водой, загрязнять водные источники, переходить в пищевые растения (см. главу 5).

О канцерогенности нитрозированных пестицидов свидетельствуют прямые и косвенные данные: некоторые препараты, бластомогенное действие которых на животных доказано, обладают способностью образовывать НС. Вполне возможно, что именно эта особенность обуславливает их бластомогенный эффект. Специальные исследования на двух или одном виде животных позволили обнаружить опухоли при введении алдикарба, атразина, бензтиазурона, додина, фебрама, фенурона, карбарила, карбендазима, метомила, симазина, тирама, трифлюралаина, трифлорина, цирама [401, vol. 30]. Некоторые из препаратов испытывались в комбинации с нитритом. Результаты этих исследований пока не рассматривались экспертами МАИР для обоснованного заключения о наличии или отсутствии канцерогенного эффекта. Это относится и к нитрозированным производным алдикарба, бензтиазурона, буктена, карбарила, карбофурана, ландрина, метомила и пропоксира, канцерогенность которых в опытах на крысах испытывали Lijinsky, Schmahl [434], Preussman et al. [481].

Исследования в этом направлении будут продолжены, но уже сейчас можно сделать вывод о том, что канцерогенный эффект многих пестицидов вызван наличием в их составе НС или (и) их образованием при попадании пестицидов в организм.

#### Применение пестицидов и онкологическая заболеваемость населения

Контакт с пестицидами широких слоев населения возможен при их производстве, использовании и распространении в объектах окружающей среды. По ряду причин очень трудно эпидемиологически установить зависимость между воздействием пестицидов на человека и возникновением рака: недостаточна продолжительность наблюдений, изменяется состав пестицидов и их комбинаций,

мигрирует население, латентный период развития опухолей у человека довольно длительный и за это время могут воздействовать многие другие факторы и т. д. Объектом наблюдения чаще всего служат работники сельского хозяйства, применяющие пестициды, и рабочие производств, где их изготовляют, упаковывают и хранят. Косвенные данные, свидетельствующие об онкогенном действии пестицидов, основаны на анализе отдельных случаев развития злокачественных новообразований у людей при контакте с пестицидами и не эпидемиологических исследованиях соответствующих контингентов населения. В рамках этой главы целесообразно не рассмотрение отдельных работ в этом направлении, число которых довольно значительно, а анализ наиболее существенных данных, который недавно был сделан экспертами МАИР [401, vol. 30].

Эксперты МАИР включили в число соединений, канцерогенность которых для человека доказана, соединения мышьяка. Некоторые из них (неорганические пестициды) вызвали рак кожи и легких [401, suppl. 1]. В эту же группу включен винилхлорид, вызывающий у человека ангиосаркомы печени и другие злокачественные новообразования. Это соединение не является пестицидом, но было включено в рецептуру некоторых препаратов для борьбы с вредителями сельского хозяйства.

Отмечено шесть случаев апластической анемии, один из которых перешел в лейкемию у детей после обработки домашних помещений фосфоорганическими пестицидами. В США смертность от лейкемии позитивно коррелирует с работой на предприятиях переработки пшеницы и шерсти, где загрязненность пестицидами довольно высока. Значительное число работ указывает на повышенный уровень пестицидов, особенно ДДТ и дилдрин, в тканях лиц, заболевших злокачественными новообразованиями. Однако и у контрольных лиц из тех же регионов содержание пестицидов в тканях достигает тех же величин. Отмечена корреляция между работой на фермах, где применялись пестициды, и заболеваемостью ретикулоэпителиальной саркомой. Описаны случаи возникновения опухолей мозга у детей после обработки домашних помещений инсектицидами. Ретроспективные исследования на предприятиях с хлороорганическими пестицидами не показали значительного повышения смертности работающих от рака, хотя при индивидуальных обследованиях были обнаружены опухоли легких, кожи, желудка, мочевого пузыря, пищевода и лимфатической системы. К сожалению, в этих обширных обследованиях не учитывался фактор курения. В Швеции на предприятиях по производству феноксиуксусной кислоты и гербицидов, содержащих хлорфенол, у работающих отмечена повышенная частота возникновения саркомы мягких тканей. Аналогичные наблюдения сделаны в США на заводах по производству трихлорфенола и 2, 4, 5-Т. Эти данные, охватывающие различные страны, которые эксперты МАИР считали нужным подвергнуть анализу [401, vol. 30], косвенно указывают на канцерогенность пестицидов для человека.

В заключение отметим, что пестициды могут рассматриваться как трансформирующие агенты, бластомогенный эффект которых сочетается с широким спектром биологического действия в отношении отдельных организмов и экологических систем. Большинство пестицидов оказалось канцерогенными для животных, а следовательно, они представляют большую потенциальную опасность для человека. В связи с этим все вопросы, связанные с внедрением пестицидов, их использованием и регламентацией, должны решаться при участии онкологов.

Прежде всего необходимы более широкие исследования канцерогенности не только новых, но и используемых препаратов. Внедряться должны пестициды, не обладающие способностью вызывать опухоли у животных. При регламентации их остаточных количеств в пищевых продуктах недопустимо присутствие канцерогенных веществ. Площади, обрабатываемые пестицидами, проявившими бластомогенный эффект, должны постепенно сокращаться, и необходима их замена соединениями, лишенными бластомогенной активности. В связи с этим следует подчеркнуть важность мероприятий, проводимых в СССР (нормирование расхода при применении пестицидов, регламентация их содержания в среде и пищевых продуктах, а также запрещение или строгое ограничение использования ДДТ и его дериватов, диеновых производных, цирама, манеба, меркаптофоса, препаратов ртути). В результате этих мероприятий уровень загрязнения среды указанными пестицидами снизился.

Особого внимания заслуживают мероприятия, связанные с использованием нитрозируемых пестицидов, которые могут быть искусственными источниками появления в окружающей среде канцерогенных НС. Поэтому уже на первых этапах создания новых пестицидов, их синтеза надо убедиться в отсутствии способности к нитрозированию и образованию НС. Перед использованием необходим своевременный анализ пестицидов, которые потенциально могут нитрозироваться, чтобы убедиться, что в их составе не содержатся НС. Применение таких препаратов должно быть локальным — в районах, где отсутствуют другие предшественники НС. Важно убедиться, что они не нитрозируются в почве или при хранении, особенно если в среде имеются в избытке амины и окислы азота. Необходим постепенный отказ от использования таких пестицидов. Особенно опасны их остаточные количества в составе пищевых продуктов, поскольку создают фонд эндогенных предшественников, из которых возможен синтез НС в самом организме.

Первичная профилактика злокачественных новообразований, вызванных пестицидами, должна включать индивидуальные обследования лиц, контактирующих с ними на производстве, в сельском хозяйстве или подвергшихся по каким-либо причинам их действию. Обнаружение бластомогенных пестицидов в организме или любые вызванные ими изменения должны рассматриваться как факторы риска возникновения опухолей, даже если эти сдвиги в организме непосредственно не связаны со злокачественным рос-

том. К работе с пестицидами, вызвавшими в эксперименте опухоли у животных, нельзя допускать беременных женщин и лиц молодого возраста.

При изучении последствий влияния пестицидов на экологические системы [160] важно учитывать мутации у различных организмов, находящихся в зоне действия пестицидов, поскольку blastomeric активность часто сочетается с мутагенным эффектом. Не менее важен учет спонтанных опухолей у организмов, находящихся на разных стадиях эволюционного развития.

Таким образом, защита окружающей среды от вредных последствий действия пестицидов может сыграть важную роль в профилактике канцерогенеза. Для этого необходимо участие онкологов в исследовании пестицидов и последствий их действия на организм, а также в мероприятиях, связанных с созданием, использованием и регламентацией пестицидов.

**ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
ВЗАИМОСВЯЗИ ПИТАНИЯ И РАКА**

Взаимосвязь питания и рака исследуется уже свыше 40 лет, однако интерес к этой проблеме резко возрос в последние годы в связи с новыми данными эпидемиологов и онкологов-экспериментаторов. За последние четверть века проведены эпидемиологические исследования, указывающие на зависимость между условиями жизни населения различных стран и возникновением некоторых форм рака. Это, в частности, относится к таким новообразованиям, как рак желудка, кишечника, поджелудочной, молочной и предстательной желез, верхней части пищеварительного тракта и дыхательных путей, возникновение которых непосредственно связано с алиментарными факторами. На основе анализа регионов с низкой и высокой частотой возникновения рака Higginson [398] пришел к заключению, что около 90 % рака человека связано с факторами окружающей среды. К числу последних наряду с питанием относятся экологические особенности среды обитания, половые различия, миграция, демографические, социально-экономические и другие факторы. В этиологии рака у человека генетические и расовые особенности играют значительно меньшую роль, чем факторы окружающей среды. Можно привести много примеров, свидетельствующих о более важном значении диеты в этиологии некоторых типов рака, чем индустриализация и загрязнение окружающей среды. Так, в США и Японии за последние 40 лет относительно слабо возросла частота рака кишечника, молочной и предстательной желез, несмотря на значительное развитие индустриализации, загрязнения среды канцерогенами, воздействием их в виде примесей и добавок к пищевым продуктам [331]. Тенденция к возрастанию этих форм рака в Японии связана с «вестернизацией» диеты (обогащением ее жирами и белками животного и уменьшением компонентов растительного происхождения).

В нашу задачу не входит анализ эпидемиологических данных, касающихся распространения и причин возникновения разных форм рака. Опираясь на данные последних лет, обобщенные в обзорах [487, 553], попытаемся показать роль некоторых факторов окружающей среды, в том числе питания в распространении злокачественных новообразований.

Значительный вклад в понимание этиологии рака желудка внесли исследования миграции населения [384]. Эмигранты из



стран с высоким риском возникновения рака желудка сохраняют эту особенность в первом поколении после переезда в страны, где рак желудка встречается редко. Однако у потомков этих эмигрантов заболеваемость оказывается почти такой же, как у коренного населения новых стран. Следовательно, питание и условия жизни играют решающую роль в возникновении рака желудка. Последний, по-видимому, связан с наличием в пище канцерогенных веществ, и в первую очередь НС и их предшественников. Овощи, фрукты и другие источники витамина С препятствуют, а избыток соли способствует развитию заболеваний.

Развитие рака кишечника связывают с потреблением населением диеты «западного» типа, для которого характерен высокий уровень жиров (до 40 %) и недостаток клетчатки. В экспериментах доказано, что эти факторы способствуют возникновению эндогенных и усилению действия экзогенных канцерогенов (НС). Первые образуются из жиров и желчных кислот под влиянием микрофлоры кишечника. Канцерогенные для кишечника вещества могут образовываться при поджаривании и (или) копчении мяса и рыбы, при взаимодействии сахаров с аминами при высокой температуре, а также при нитрозировании последних с образованием НА. Снижение в диете жира (до 25—30 %) уменьшает риск атеросклероза и опухолей кишечника. Овощи, фрукты и другие источники клетчатки, по-видимому, могут также оказывать антиканцерогенное действие.

Возникновение рака поджелудочной железы связывают с наличием канцерогенов и (или) коканцерогенов в желчи, которые попадают в нее с пищей, при курении или воздействии профессиональных вредностей [553].

Факторы окружающей среды играют ведущую роль и в этиологии рака молочной железы. Так, например, у эмигранток из Японии при переезде в США частота возникновения заболевания резко возрастает, причем за относительно короткий период, нередко меньший, чем продолжительность жизни одного поколения [487]. По-видимому, в возникновении рака молочной железы основную роль играет содержание жира в диете, который опосредованно вызывает гормональный дисбаланс, ведущий к злокачественным новообразованиям. Избыток жира может оказывать и коканцерогенное действие, усиливая эффект бластомогенных факторов окружающей среды. Изменение пищевого и гормонального статуса организма играет роль и при развитии рака предстательной железы.

Эпидемиологически показана четкая корреляция между возникновением рака верхних дыхательных путей и верхней части пищеварительного тракта и сочетанием курения с потреблением алкоголя. В этиологии рака пищевода определенную роль, по-видимому, играют некоторые формы пищевой недостаточности (витамины, микроэлементы).

Таким образом, питание и другие факторы окружающей среды играют важную роль в возникновении рака человека. Вместе с

тем при анализе причин его возникновения очень трудно отделить экологические от других факторов, которые всегда действуют сочетанно на организм человека.

В настоящем обзоре сделана попытка оценить соотношение между питанием, экологическими и другими причинами, с которыми связан риск возникновения рака.

### Экологические факторы и загрязнение пищи канцерогенными веществами

Пища человека может быть источником канцерогенных и модифицирующих (усиливающих или ослабляющих) канцерогенез факторов (рис. 7.). Растительное сырье, корма животных, продукты питания растительного происхождения могут загрязняться природными канцерогенами, которые представляют собой продукты метаболизма живых организмов. К их числу относятся микотоксины, глюкозид циказин, пирролизидиновые алкалоиды, папоротник Орляк и другие вещества, вызывающие опухоли у животных. Продуценты этих канцерогенов входят в состав разнообразных экологических систем, а их способность к образованию

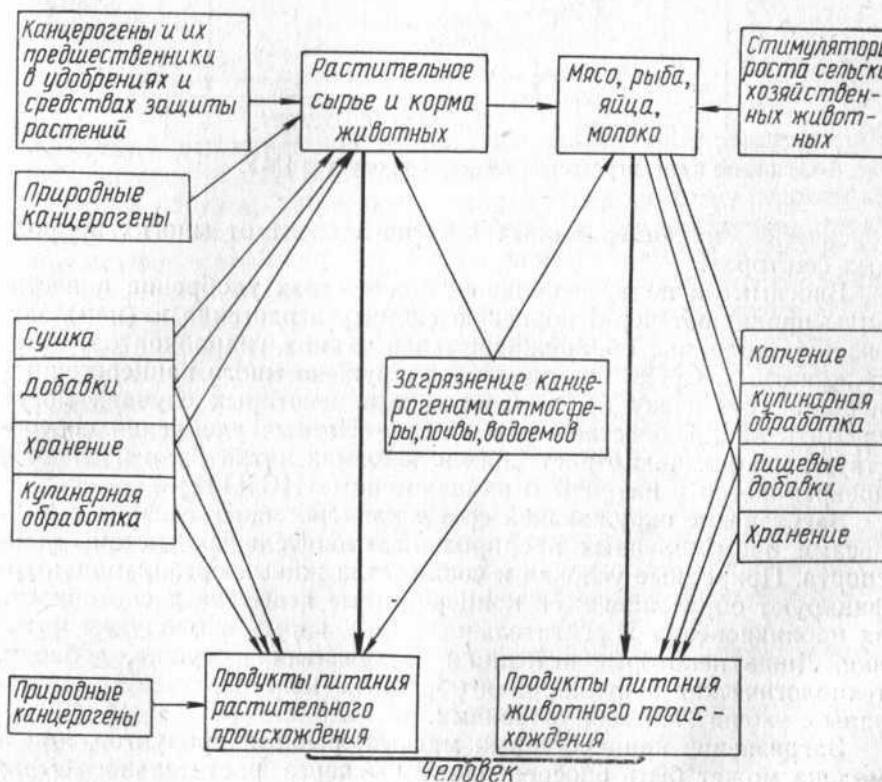


Рис. 7. Источники загрязнения пищевых продуктов канцерогенными веществами [198].

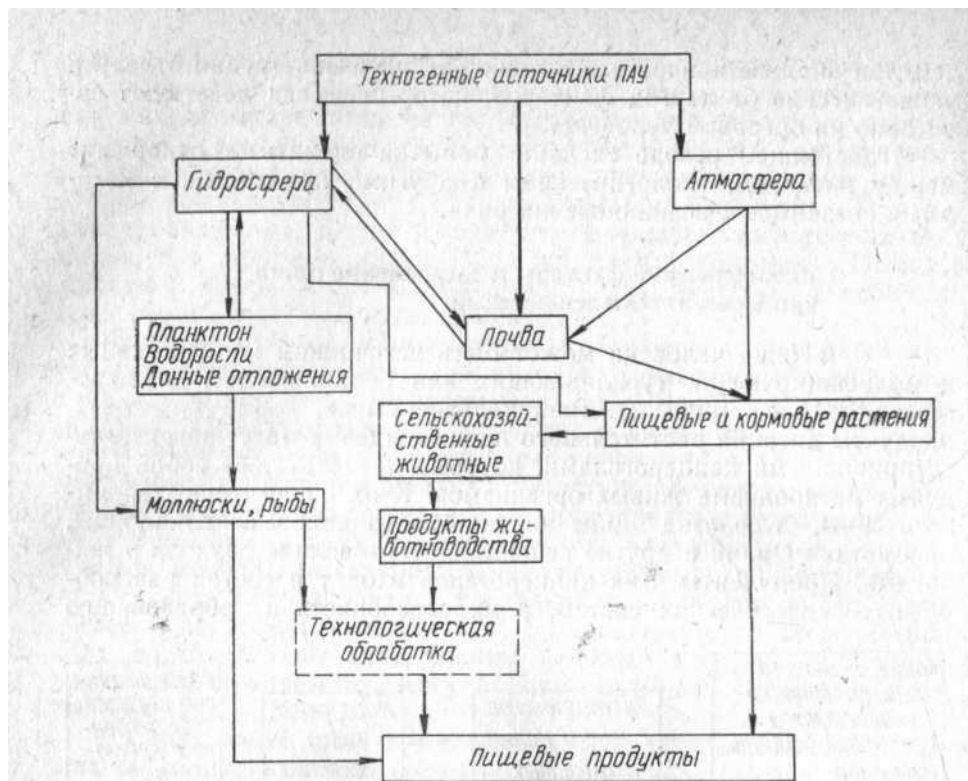


Рис. 8. Основные пути загрязнения пищевых продуктов ПАУ.

токсических и канцерогенных агентов зависит от многих природных факторов.

Вносимые в почву в больших количествах удобрения и пестициды проникают через корневую систему в растения и (или) загрязняют водоемы, обнаруживаются в тканях гидробионтов и мясе животных. Среди пестицидов обнаружено много канцерогенных веществ (см. главу 6), а удобрения в некоторых случаях могут служить их предшественниками. Так, азотные удобрения способствуют накоплению в растениях и водоемах нитратов, а последние превращаются в нитриты и канцерогенные НС [141].

Загрязнение окружающей среды канцерогенами связано с выбросами промышленных предприятий, отопительных систем, транспорта. Природные условия и сообщества живых организмов модифицируют образовавшиеся канцерогенные вещества и способность их проникновения в растительное сырье, корма и продукты питания. Лишь некоторые источники загрязнения — сушка, добавки, технологическая и кулинарная обработка непосредственно не связаны с экологическими условиями.

Загрязнение канцерогенами мясных, рыбных продуктов, яиц и молока может быть опосредованным — через растительное сырье и корма сельскохозяйственных животных. Здесь затрагивается

Таблица 26. Влияние источников атмосферных выбросов на содержание БП в различных пищевых растениях [61, 276, 279]

Пищевые растения	Место произрастания	БП, мкг/кг сухой массы
Рожь	Сельская местность	0,2—0,4
»	Заводской район	4,0
Яблоки	Сельская местность	0,1—0,5
»	Заводской район	До 60
»	50 м от завода по производству сажи	50
Сливы	То же	27
Салат	»	150
»	250 м от завода по производству сажи	60
»	1000 м от завода по производству сажи	15
Картофель	Сельская местность	До 1
»	Заводской район	23
Капуста	Сельская местность	До 2
»	Нефтехимический завод	20
»	Углехимический завод	50
Шпинат	То же	28
Томаты	»	1,8
Морковь	Сельская местность	0,1
»	Нефтехимический завод	12

важнейшая экологическая проблема — возможность распространения канцерогенов по пищевым цепям животных и человека.

Таким образом, загрязнение пищи канцерогенными веществами может полностью или частично зависеть от экологических условий окружающей среды либо не быть с ними связанным. Первый случай касается циркуляции природных канцерогенов, которая будет подробно рассмотрена в этом разделе. Загрязнение пищи ПАУ и НС может быть связано с «техногенными» или технологическими факторами, но вместе с тем зависит от жизнедеятельности организмов. Мы попытаемся проанализировать роль экологических и других факторов в загрязнении пищевых продуктов ПАУ, НС и АТ.

**Полициклические ароматические углеводороды.** Циркуляция этой группы соединений рассмотрена в главе 4. Загрязнение ПАУ, и в первую очередь БП атмосферы, почвы и водоемов в результате выбросов промышленных предприятий, тепловых и энергетических установок, различных видов транспорта, предопределяет возможность накопления этих канцерогенов в пищевых продуктах (рис. 8).

Циркуляция в пищевых цепях начинается с проникновения ПАУ в корни, листья и плоды растений.

Считается, что наибольшие количества ПАУ попадают в растения из атмосферы [265, 274]. С этой точки зрения представляют интерес материалы по содержанию БП в ряде зерновых, овощей и фруктов, выращенных вблизи источников загрязнения (табл. 26).

Приведенные данные подтверждают загрязнение растений и снижение концентрации в них БП по мере удаления от источников выброса.

ПАУ проникают в растения из почвы, что доказано опытами с радиоактивным БП- $^3\text{H}$  [260]. Установлена определенная зависимость между загрязненностью ПАУ почвы и растений. При уровнях БП в почве до 1000, 1000—15000 и свыше 15000 мкг/кг в зерне пшеницы найдено 0,1—0,7, 5—10,5, и 11,6—22,2 мкг/кг сухой массы соответственно [61, 276].

Накопление ПАУ в растениях обуславливает возможность загрязнения ими пищевых продуктов и кормов, а следовательно, попадания в организм человека и сельскохозяйственных животных. Уровни ПАУ в различных видах растений, а также в их вегетативных и репродуктивных органах существенно отличаются. Обычно зеленая часть растений (листья, стебли) накапливают БП в 10 и более раз больше, чем семена [59]. Оболочки плодов и зерен и прилегающие к ним слои содержат больше ПАУ, чем сердцевина [61, 265, 279]. Даже в одном и том же виде растений концентрация ПАУ не одинаковая. У овощей, выращенных в аналогичных условиях, количество БП составляет в луке — 0,03—0,16; в моркови — 0,06—0,23; в свекле — 0,03—0,17 мкг/кг сырого вещества [90].

Более значительна разница в растительных продуктах из различных зон. Концентрация БП в зерновых, овощах и фруктах, произведенных в районах, не лежащих в непосредственной близости от источников интенсивного выброса ПАУ, колеблется в следующих пределах: в пшенице — 0,01—4; в яблоках — 0,1—5; в картофеле — 0,15—16; в капусте — 0,5—16; в салате — 1—23 мкг/кг сухой массы [60, 61, 265, 399].

Важным этапом циркуляции ПАУ в пищевых цепях является возможность их попадания в продукты животноводства при использовании загрязненных кормов. Проведенные исследования показали, что в мясе коров, свиней, кроликов, птицы, а также в молоке и яйцах обычно имеются незначительные концентрации БП, даже при использовании сильно загрязненного корма. Это объясняется тем, что БП в организме животных и птицы достаточно быстро метаболизируется [43, 44]. Существенное накопление ПАУ обнаружено в рыбе и моллюсках вследствие перехода из загрязненной воды и планктона. В свежей рыбе содержание БП достигает 15 мкг/кг, причем у жирных рыб оно выше, чем у постных [18, 399]. Особенно много БП накапливается в моллюсках: в мидиях — до 55; в устрицах — до 90 мкг/кг [265, 399]. В то же время в рыбе из незагрязненных водоемов ПАУ не найдены, что подтверждает переход канцерогенов из воды и кормов в организм рыб [45, 91].

Технологическая обработка, особенно копчение, жарение и сушка, приводят к существенному повышению содержания БП в пищевых продуктах (до 100 мкг/кг). При оценке пищевых продуктов необходимо учитывать, что кроме БП в них содержатся и дру-

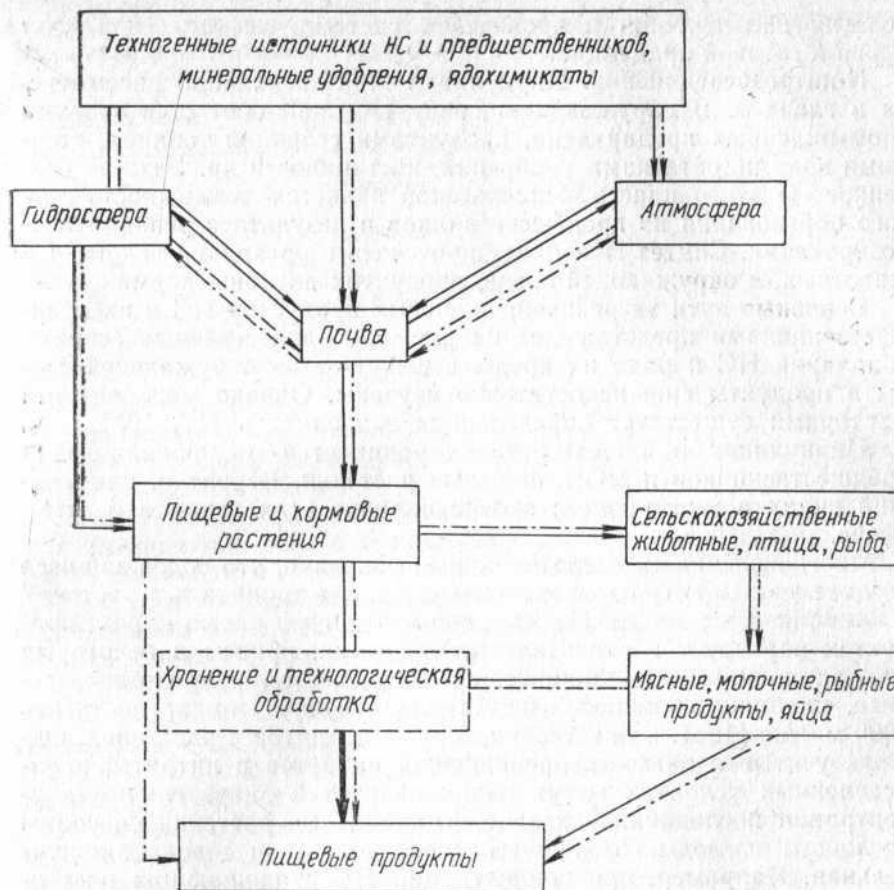


Рис. 9. Основные пути загрязнения пищевых продуктов нитрозосоединениями (—) и предшественниками (— · — · —).

гие ПАУ, поэтому общее содержание этих канцерогенов еще выше [4, 5, 265, 399].

Снижение уровня ПАУ в продуктах питания представляет значительные трудности вследствие глобальной загрязненности различных объектов окружающей среды, накопления в пищевых растениях и некоторых организмах, служащих сырьем для изготовления пищевых продуктов, относительной стабильности ПАУ и др.

Важнейшей причиной наличия ПАУ в пищевых растениях и некоторых рыбопродуктах является загрязнение атмосферы, почвы и водоемов, поэтому проведение мероприятий по очистке промышленных и транспортных выбросов служит основой для уменьшения содержания ПАУ в этих продуктах.

Эффективным способом снижения уровней ПАУ в копченых, жареных и сушеных продуктах является совершенствование тех-

нологии изготовления и проведения систематического контроля сырья и готовой продукции.

**Н-нитрозосоединения.** Циркуляция этих соединений рассмотрена в главе 5. В окружающую среду НС попадают с выбросами промышленных предприятий, продуктами сгорания топлива, сточными водами, остатками удобрений, пестицидов и др. Важной особенностью этого класса канцерогенов является возможность легкого образования из предшественников в результате реакции нитрозирования. Синтез НС может протекать в организме человека и животных, в окружающей среде, продуктах питания, кормах и др.

Основные пути загрязнения пищевых продуктов НС и их предшественниками представлены на рис. 9. Количественные аспекты попадания НС и ряда их предшественников из окружающей среды в продукты еще недостаточно изучены. Однако между этими факторами существует определенная зависимость [17, 198].

Циркуляция в пищевых цепях начинается с проникновения предшественников и НС в пищевые растения. Вероятно, наименьший вклад в этот процесс вносит наличие этих веществ в атмосфере.

Многочисленными исследованиями показано, что содержащиеся в почве и воде нитраты и нитриты способны проникать в растения и накапливаться в них. Содержание нитратов в растительных продуктах варьирует в значительных пределах, причем в некоторых овощах и фруктах — шпинате, свекле, капусте, баклажанах, редисе, клубнике, бананах — оно в ряде случаев может достигать 5000 мкг/кг [198]. Существенно меньше нитритов в растениях. Однако, учитывая легкость превращения нитратов в нитриты, в определенных условиях могут накапливаться и значительные концентрации последних. Показано, что пищевые растения способны поглощать из воды НС, причем степень сорбции довольно значительная. Например, при концентрации НС в орошающих растворах 0,001 % в зеленой массе лука найдено до 1600 мкг/кг НДМА и до 1350 мкг/кг НДЭА [139].

Процессы перехода нитратов, нитритов и НС в сельскохозяйственные растения должны учитываться при гигиенических исследованиях продуктов, особенно при использовании для орошения полевых сточных вод предприятий.

НС в различных водоемах могут сохраняться в течение нескольких месяцев и загрязнять планктон, водоросли и другие гидробионты [17].

При применении больших количеств минеральных удобрений в пищевых растениях накапливаются избыточные концентрации предшественников [130, 141]. Свежеубранные кормовые травы при нормах удобрений  $N_{120}P_{45}K_{60}$  и  $N_{480}P_{120}K_{240}$  содержат 0,029 и 0,35 % нитратов соответственно (на сухое вещество). Достоверно увеличиваются уровни нитратов не только в кормовых травах, но и в мясе и молоке крупного рогатого скота, получавшего эти травы. В мясе бычков обнаружено 2,7 и 7,8 мг% нитратов соответственно [130, 131]. Высокие дозы минеральных удобрений приводят

Таблица 27. Влияние различных доз минеральных удобрений на содержание НС<sub>1</sub> (мкг/кг) в растительных продуктах [127, 149, 364]

Дозы удобрений	Продукт	НДМА	НДЭА
N <sub>60</sub> P <sub>60</sub> K <sub>180</sub>	Свекла	0,6	0,35
N <sub>120</sub> P <sub>90</sub> K <sub>180</sub>	»	2,6	1,5
N <sub>60</sub> P <sub>60</sub> K <sub>90</sub>	Пшеница	Не обн.	—
N <sub>180</sub> P <sub>120</sub> K <sub>90</sub>	»	До 2	—
N <sub>60</sub> P <sub>60</sub> K <sub>90</sub>	Картофель	До 1	—
N <sub>460</sub> P <sub>120</sub> K <sub>120</sub>	»	До 4	—

и к накоплению в пищевых растениях НС (табл. 27). Вероятно, это связано с переходом в растения как самих НС, так и их предшественников [17, 274].

Несмотря на указанные обстоятельства, способствующие синтезу и накоплению НА, в большинстве свежих растительных продуктов содержание НС находится на низком уровне — до 1 мкг/кг [132]. Это противоречие трудно объяснимо и требует проведения исследований по выяснению процессов накопления и разложения НС в различных видах растений.

При хранении растительных продуктов, особенно в неблагоприятных условиях, а также при технологической обработке в них образуются НС. Так, при хранении в свекле содержится 1,5—5 мкг/кг НС, а в отдельных образцах шпината — порядка 500 мкг/кг [112, 132].

В свежих кормах и дикорастущих травах НС обнаруживается редко и в малых концентрациях [127]. Другая картина наблюдается в сухих кормах и концентратах, в которых найдено до 150 мкг/кг НС. Эти же образцы содержат много нитратов и нитритов — до 185 и 15 мкг/кг соответственно [364].

Приведенные данные о проникновении НС из окружающей среды, в частности из почвы и воды, в растения не могут объяснить причин обнаружения в ряде продуктов высоких концентраций этих веществ. Поэтому наряду с циркуляцией самих НС необходимо учитывать и циркуляцию предшественников. Накопление последних в пищевых растениях может приводить к загрязнению пищевых продуктов и кормов канцерогенными НС в процессе их хранения и технологической обработки, а также к синтезу НС непосредственно в организме [198].

Проведенными исследованиями возможности перехода НС в продукты животноводства при использовании кормов, загрязненных этими канцерогенами или их предшественниками, показано, что при скармливании козам кормов, содержащих значительные концентрации НС или смесей аминов и нитритов, в молоке найдены НС. Аналогичные результаты получены в опытах с птицами, в яйцах которых обнаружены НС [410, 411].



В условиях, близких к реальным, показано, что в молоке коров, получавших в корм травы, выращенные с применением высоких доз минеральных удобрений, содержание НДМА достигало 2 мкг/кг, тогда как в молоке коров контрольной группы НС не обнаружено. В мясе крупного рогатого скота, получавшего в корм те же травы, НС практически отсутствуют, что, возможно, связано с их метаболизацией [130, 131].

Многочисленными исследованиями показано, что в сыром мясе и свежем молоке НС либо отсутствуют, либо их концентрации не превышают 1—2 мкг/кг [112, 133, 180, 364].

В отличие от мяса и молока уровни НС в свежей рыбе выше и могут достигать 9 мкг/кг. Причины этого пока не установлены, но можно предполагать, что это является следствием попадания НС с водой и пищей, а также синтеза из значительных количеств имеющихся в рыбе предшественников [17, 112].

Технологическая обработка, особенно посол, копчение и консервирование, приводят к существенному увеличению содержания НС. В таких продуктах, как бекон и консервы, концентрации НС достигают 100—200 мкг/кг, в отдельных видах копченых колбас, содержащих много специй, — до 1600 мкг/кг; в копченой и соленоявленной рыбе — до 110 мкг/кг.

Из молочных продуктов наиболее загрязнены сыры, однако в них уровни НС нередко превышают 20 мкг/кг [198].

Такие количества НС в соленых, копченых и консервированных продуктах подтверждают, что при технологической обработке происходит синтез этих канцерогенов из предшественников.

Многие химические вещества могут ускорять или замедлять реакцию нитрозирования. Введение ингибиторов синтеза НС (например, аскорбиновой кислоты, пропилгаллата) в пищевые продукты приводит к снижению содержания в последних НС. Следует подчеркнуть, что процессы, связанные с циркуляцией НС и их предшественников в пищевых цепях, накоплением в пищевых продуктах и организме человека и животных, образованием и деструкцией, недостаточно изучены. Пока еще не предложены эффективные меры по предотвращению синтеза НС в продуктах питания из предшественников, а также способы разложения НС непосредственно в пище.

В связи с этим основные меры должны быть направлены на предотвращение загрязнения пищевых продуктов НС и их предшественниками. К таким мерам в первую очередь относится снижение количества попадающих в окружающую среду НС, нитратов, нитритов, окислов азота, аминов и других легко нитрозируемых веществ путем эффективной очистки промышленных и транспортных выбросов, а также строгая регламентация использования азотсодержащих минеральных удобрений и ядохимикатов.

Определенное внимание целесообразно уделить разработке ингибиторов синтеза НС, совершенствованию технологии изготовления ряда продуктов питания и организации систематического контроля загрязненности сырья и готовой продукции.

**Микотоксины.** Опасными загрязнителями окружающей среды, пищевых продуктов и кормов является большая группа токсичных метаболитов плесневых грибов — МТ. В настоящее время выделено и охарактеризовано более 100 индивидуальных токсинов, которые продуцируются многочисленными (около 250) штаммами. Ежегодные мировые потери, связанные с ростом этих грибов на пищевых продуктах, кормах и сырье для их производства, превышают 30 млрд. руб.

Описаны токсины, обладающие канцерогенным, мутагенным, тератогенным, гепато-, нефро-, нейротоксическим действием, вызывающие отек легких, дерматиты, экземы и другие поражения организма. МТ являются причиной острых и хронических заболеваний людей и животных. Установлено, что такие МТ, как афлатоксины, стеригматоцистин, патулин, пеницилловая кислота, лютеоскирин и исландитоксин, обладают выраженной канцерогенной активностью [178, 438, 489].

Наиболее полно изучены АТ — производные бисфуранокумаринов, вызывающие образование опухолей у различных видов рыб и животных, включая приматов. В ряде регионов Азии и Африки эпидемиологическими исследованиями установлена положительная корреляция между средним содержанием АТ в продуктах питания и частотой заболевания первичным раком печени [178, 438].

Продуценты АТ, главным образом *Aspergillus flavus* и *Aspergillus parasiticus*, поражают многие растения, в том числе используемые для корма животных и в качестве сырья для производства продуктов питания людей. Семейство АТ насчитывает около 20 различных токсинов, из которых основными считаются АТ В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>.

Из этой группы токсинов наиболее опасным является В<sub>1</sub>, который к тому же обнаруживается в продуктах питания чаще и в больших количествах, чем другие АТ. Несколько менее токсичным и распространенным является АТ G<sub>1</sub>; реже и обычно в меньших концентрациях встречаются АТ В<sub>2</sub> и G<sub>2</sub>, которые существенно уступают АТ В<sub>1</sub> по канцерогенному действию и токсичности. Это дало основание уделить большее внимание определению АТ В<sub>1</sub> [116, 179, 393].

В молочных продуктах наряду с основными АТ часто находят канцерогенный АТ М<sub>1</sub>, являющийся метаболитом В<sub>1</sub> [420, 526].

К группе АТ относится также стеригматоцистин и его производные — структурные аналоги АТ G, продуцируемые главным образом *A. versicolor* и *A. nidulans*, которые могут поражать многие растительные продукты. Продуценты стеригматоцистина в окружающей среде встречаются достаточно часто, но этот токсин реже обнаруживается в пищевых продуктах, чем другие АТ [393, 438, 489].

Патулин и пеницилловая кислота по своей структуре являются производными ненасыщенных  $\gamma$ -лактонов, продуцируются многими видами *Penicillium* и *Aspergillus* и загрязняют ряд продуктов (преимущественно растительного происхождения).

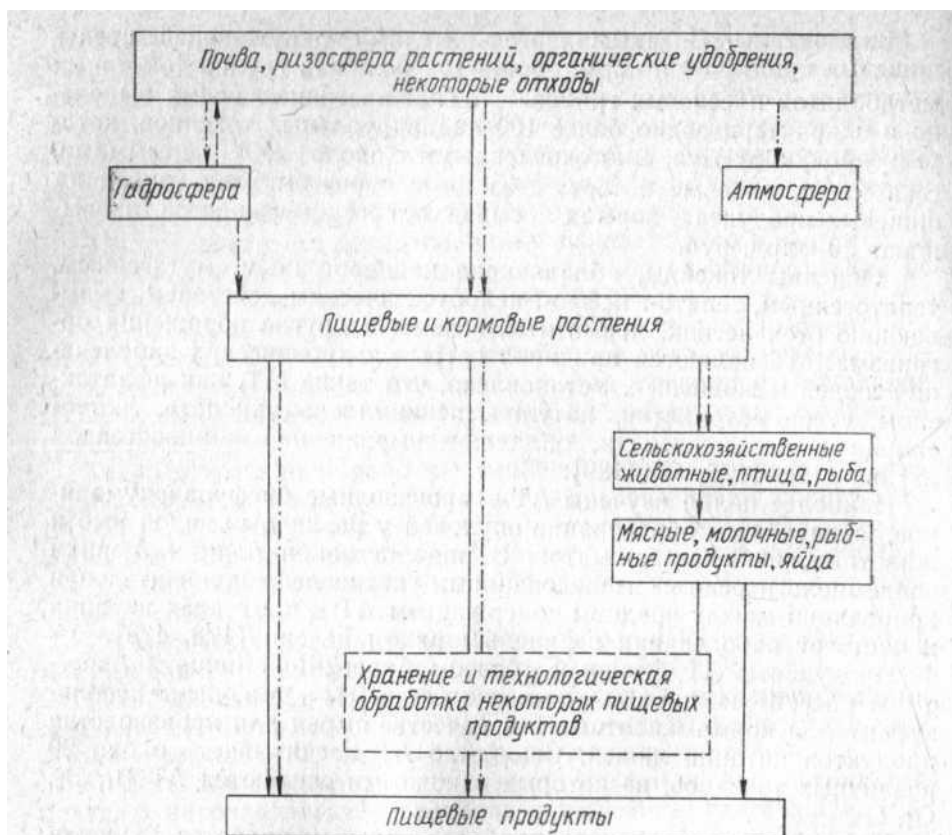


Рис. 10. Основные пути загрязнения пищевых продуктов микотоксинами (—) и их продуцентами (---).

Продуцентом лютеоскирина (производное оксиантрахинона) и исландитоксина (циклический пептид) является в основном *P. islandicum*. Эти МТ относительно редко встречаются в пищевых продуктах [460, 511, 543].

Циркуляция МТ в окружающей среде и пищевых цепях недостаточно изучена, однако она отличается от процессов перехода, накопления и деструкции ПАУ и НС. Проникновение МТ из воздуха, воды и почвы в пищевые растения, как правило, не играет существенной роли в контаминации продуктов. Основными загрязняющими агентами являются не сами МТ, а их продуценты — плесневые грибы (рис. 10).

Наименее заражена продуцентами МТ атмосфера, в которую они могут попасть из почвы с восходящими воздушными потоками. Наличие спор или грибов в воздухе может привести к обсеменению производственных и складских помещений и явиться причиной незначительного загрязнения МТ пищевых продуктов, кормов и сырья для их производства.

Относительно редко плесневые грибы обнаруживаются в водосточниках, куда они могут попадать со сточными водами и промышленными отходами, содержащими остатки растительного сырья и другие органические соединения [489].

Почва и ризосфера растений являются наиболее распространенным местообитанием многих плесневых грибов, существующих там в активной форме и в виде спор. Последние могут длительное время находиться в покоящемся состоянии, пока не возникнут благоприятные условия для их произрастания. При этом даже незначительные количества спор уже через 2—4 недели могут продуцировать высокие концентрации МТ.

Плесневые грибы родов *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium*, многие штаммы которых способны образовывать МТ, широко распространены в природе. Они встречаются в почве, на различных видах однолетних и многолетних растений, травах, деревьях и кустарниках (дикорастущих и культивируемых), пищевых продуктах. Плесневые грибы могут поражать корневую и наземную части растений, а также зерно, плоды и др. Весьма благоприятной средой для роста плесневых грибов, в том числе и токсинообразующих, является навоз. Наличие грибов на тех или иных частях растения является необходимым, но недостаточным условием для загрязнения окружающей среды МТ. Только определенные условия в природе, которые более подробно будут рассмотрены ниже, способствуют токсинообразованию в период созревания, в процессе сбора, хранения, транспортировки и переработки растений.

Различные штаммы плесневых грибов развиваются на своих природных субстратах, в том числе особенно интенсивно на пищевых растениях. Наиболее универсальными являются продуценты АТ, обнаруживаемые на многих видах орехов, масличных, зерновых и кормовых культур. Продуценты стеригматоцистина часто поражают кукурузу, рис и зернобобовые. Яблоки, груши, вишни, персики, абрикосы, виноград, клубника и другие фрукты, овощи, некоторые кормовые растения являются подходящими субстратами для роста продуцентов патулина, а кукуруза, овес и зернобобовые — для продуцентов пеницилловой кислоты [179, 489, 511].

Широкая распространенность плесневых грибов, особенно токсинообразующих, в почве и на растениях, в том числе используемых в пищу и в качестве кормов, создает реальную угрозу здоровью человека и животных [179, 198, 489].

Визуальное обнаружение плесени на продуктах и кормах не всегда является признаком их загрязнения МТ. Четкая корреляция между содержанием токсигенных штаммов, интенсивностью роста грибов и степенью загрязнения растительных продуктов МТ, как правило, отсутствует [179, 393, 489].

Доказана возможность циркуляции АТ в пищевых цепях. Так, АТ способны накапливаться в организме животных и птиц, получающих загрязненные этими токсинами корма, и переходить затем в молоко, мясо и яйца. Содержание АТ в кормах, особенно хранящихся, очень высоко и в отдельных образцах достигает 4000—

Таблица 28. Зависимость концентраций АТ М<sub>1</sub> в молоке от содержания АТ В<sub>2</sub> в кормах [144, 420]

В <sub>1</sub> , мкг/кг	М <sub>1</sub> , мкг/кг	Соотношение В <sub>1</sub> /М <sub>1</sub>	В <sub>1</sub> , мкг/кг	М <sub>1</sub> , мкг/кг	Соотношение В <sub>1</sub> /М <sub>1</sub>
25	До 0,05	—	633	17,6	36
80	1,5	53	893	16,7	58
470	13,7	34	1089	20,2	54

5000 мкг/кг [198]. Такого типа циркуляция изучалась на примере АТ В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, причем доказано, что в животных продуктах могут накапливаться как указанные АТ, так и М<sub>1</sub>, образующийся главным образом в печени из АТ В<sub>1</sub>. Наличие АТ М<sub>1</sub> особенно характерно для молока, причем максимальная концентрация М<sub>1</sub> в отдельных случаях может достигать 3 % количества АТ В<sub>1</sub>, имевшегося в корме коров [179, 420, 526]. АТ М<sub>1</sub> обнаруживается в молоке даже при сравнительно низком содержании АТ В<sub>1</sub> в корме (табл. 28).

Хотя корреляция между содержанием АТ В<sub>1</sub> в кормах и М<sub>1</sub> в молоке не очень строгая, с увеличением загрязненности корма содержание АТ в молоке повышается. Это подтверждает циркуляцию АТ в пищевых цепях и возможность такого пути загрязнения одного из ценнейших продуктов, который широко применяется в детском и диетическом питании. Имеются данные о нахождении АТ в женском молоке [144], однако это требует дополнительных исследований. В мясо и яйца обычно переходят меньшие количества АТ [179, 489]. Наличие АТ в кормах приводит к тому, что моча и кал животных содержат определенные количества токсинов, что может привести к дополнительному загрязнению почвы и водосточников.

МТ обнаружены во многих пищевых продуктах. В табл. 29 приведены максимальные уровни, характеризующие загрязнение важнейших видов продуктов АТ В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub> (суммарное содержание) и АТ М<sub>1</sub>.

Представленные данные показывают, что продукты растительного происхождения, особенно орехи, некоторые зерновые и зернобобовые, семена масличных и арахисовое масло, могут содержать значительные количества АТ.

Важно, что в этих же продуктах, в том числе в арахисе, выращенных, собранных и заложенных на хранение в благоприятных условиях, содержание АТ находится в пределах 1—20 мкг/кг, что свидетельствует о возможности получения продуктов, не загрязненных или загрязненных в небольшой степени этими канцерогенами.

Относительно небольшие концентрации АТ находят в таких важнейших зерновых, как пшеница и рожь, в овощах, а также в муке, хлебобулочных и макаронных изделиях. Загрязнение растительных продуктов МТ характеризуется высокой гетерогенностью

Таблица 29. Максимальное суммарное содержание афлатоксинов (мкг/кг) в различных пищевых продуктах [116, 179, 198, 489]

Продукты	АТ В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , G <sub>1</sub> , G <sub>2</sub>	Продукты	АТ В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , G <sub>1</sub> , G <sub>2</sub>	АТ М <sub>1</sub>
Арахис	До 15000	Молоко	—	3,5
Фисташки	500	Молоко (мелкие хозяйства Ирана)	—	До 250
Кедровые орехи	7550	Молоко сухое	—	6
Кукуруза	До 2700	Масло сливочное	—	0,6
Пшеница	25	Сыры разные	2	15
Пшеница самосогревающаяся	144			
Рожь	4	Мясо свежее	Не обн.	
Рис	1000	Колбасы разные	До 420	
Бобовые	1600	Ветчины	100	
Соя	500	Свинина	50	
Просо	1000	Рыба свежая	Не обн.	
Семена подсолнечника	16	Рыба сушеная	722	
Семена масличных	1000	Креветки	166	
Свежие овощи	46	Масло арахисовое	До 10000	
Картофель свежий	26	Маргарин	10,3	
Картофель сухой	180	Мука	До 10	
Вино яблочное				
(из гнилых яблок)	46	Макароны	До 12,5	
Вина	3			

распределения. Обычно небольшие концентрации МТ находятся на поверхности продукта и в прилегающих к ней слоях, а также на поврежденных зернах и плодах; в отдельных зернах найдено до 1 мг АТ [489].

Содержание АТ в растительных продуктах в значительной степени зависит от условий их выращивания, сбора и хранения. Эти условия подробно будут рассмотрены ниже.

Молочные продукты характеризуются невысокой степенью загрязнения АТ, однако в молоке из мелких хозяйств Ирана, где возможно использование кормов с высоким содержанием АТ В<sub>1</sub>, находят значительные концентрации АТ М<sub>1</sub>. Установлено также, что в летне-осенний период, когда корма животных слабо загрязнены АТ, в молоке меньше М<sub>1</sub>, чем в зимне-весенний сезон, когда животные получают силос и кормовые смеси [420].

Загрязнение сыров МТ обусловлено переходом их из молока и образованием в процессе сыроварения, так как технология производства может привести к росту плесневых грибов и токсинообразованию непосредственно на поверхности сыров, а следовательно, к увеличению содержания АТ [144, 489].

Загрязнение мясных и рыбных продуктов АТ объясняют ростом плесневых грибов на отдельных видах этих продуктов в процессе технологической обработки и хранения, а также использованием загрязненных кормов. Показано, что в жировой ткани свиней, получавших с кормом АТ, могут накапливаться определенные количества этих соединений [179, 489].

Менее изучено содержание в пищевых продуктах других канцерогенных МТ. Так, максимальная концентрация патулина в кондиционных яблоках достигает 4880 мкг/кг, а в гнилых — до 1 000 000 мкг/кг, в заплесневелых абрикосах — 12000 мкг/кг; в заплесневелом хлебе — 200 мкг/кг, на поверхности сыра — 3500 мкг/кг. Особенно часто патулин находят в яблочном соке и сидре (до 45000 мкг/кг), меньшие концентрации обнаруживаются в грушевом соке — до 4500 мкг/кг [489, 511].

Пеницилловая кислота обнаружена в кукурузе и бобовых (до 231 мкг/кг), а стеригматоцистин в хлебе (до 80 мкг/кг). Лютеоскрин и исландитоксин загрязняют в основном рис. Следует отметить, что надежные методы их определения пока не разработаны [489, 543].

Учитывая высокие уровни возможного загрязнения различных продуктов, а также то, что их переработка не обеспечивает обеззараживание и детоксикацию, потребление таких продуктов может приводить к поступлению существенных доз МТ в организм человека [178, 489]. Показано, что в зависимости от характера питания в ряде стран, особенно в Африке и Юго-Восточной Азии, где доля растительных продуктов и их загрязненность МТ достаточно высоки, максимальные количества АТ, поступающие в организм жителей этих стран, могут достигать 16 мкг в день [438]. Пища жителей местностей с умеренным климатом загрязнена в меньшей степени, однако и в таких районах при неблагоприятных условиях содержание этих соединений в продуктах может достигать существенных величин.

Некоторые виды технологической и кулинарной обработки позволяют снизить загрязненность пищевых продуктов МТ. Варка пищи, пастеризация и стерилизация молока незначительно уменьшают количества АТ. Обжаривание при температуре 145—165 °С разрушает МТ примерно на 50 %. При шелушении зерновых количество АТ снижается на 30—40 %; при помоле в муку переходит около одной трети содержащихся в зерновых АТ, а в выпеченном хлебе концентрация их еще меньше.

Вопросы деструкции МТ в пище при различных видах ее обработки изучались практически только на примере АТ. Эта группа токсинов обладает стабильностью, позволяющей им в течение нескольких лет сохраняться в продуктах. Разрушение АТ непосредственно в пище представляет определенные трудности, так как используемые для этого процессы не должны ухудшать качества продуктов. Поэтому наряду с деструкцией используют способы, приводящие к удалению АТ. Предложен ряд специальных приемов детоксикации, основанных на использовании различных механических, физических, химических и биологических препаратов [179, 449, 489]. Даже механическое удаление некондиционных, заплесневевших, обесцвеченных и пораженных зерен и плодов, очистка, удаление посторонних примесей дают определенный эффект.

Большая группа методов основана на экстракции АТ из продуктов водой, различными водными растворами, органическими

растворителями и их смесями с водой. Сравнительно неплохие результаты получены при использовании 1 %-ного водного раствора хлористого кальция и смеси ацетон — гексан — вода, которые позволяют экстрагировать до 80 % АТ, существенно не ухудшая пищевой ценности ряда продуктов. Из некоторых жидкостей АТ могут быть извлечены с помощью активированного угля или бентонита [393].

Химические методы, предназначенные для деструкции АТ, основаны на применении окислителей, кислот и щелочей. Окислители достаточно энергично реагируют с АТ, причем реакция начинается с присоединения к двойной связи терминального фуранового кольца, затем происходит более глубокое разрушение АТ. АТ В<sub>2</sub> и G<sub>2</sub>, у которых эта связь отсутствует, более устойчивы к действию окислителей [393]. Для детоксикации АТ можно использовать гипохлорит натрия, перманганат калия, перекиси бензоила или водорода, четырехокись осмия и другие энергичные окислители.

При воздействии на АТ В<sub>1</sub> и G<sub>1</sub> сильных кислот происходит присоединение воды по двойной связи терминального фуранового кольца с образованием АТ В<sub>2α</sub> и АТ G<sub>2α</sub>, обладающих низкой токсичностью. Удовлетворительные результаты достигаются при деструкции АТ действием оснований — гидроокиси калия, натрия, кальция, аммиака, аминов и др. Реакция начинается с расщепления лактонового кольца, затем происходит более глубокое разрушение молекулы АТ [393, 449]. Обработка химическими реактивами эффективна, но она ухудшает качество пищевых продуктов. Это в меньшей степени относится к разрушению АТ с помощью аммиака, вследствие чего «аммиачные» методы получили практическое применение [198].

Инактивация АТ может производиться и биологическими методами с помощью различных видов бактерий, например *F. laugani* sp. Некоторые кислотообразующие микроорганизмы способны превращать АТ В<sub>1</sub> и G<sub>1</sub> в малотоксичные В<sub>2α</sub> и G<sub>2α</sub> [449, 489].

Деструкция АТ представляет собой сложную, пока еще окончательно не решенную проблему. В этой связи целесообразно проведение профилактических мероприятий, предупреждающих загрязнение пищи МТ. Наиболее эффективными из них являются борьба с вредителями, повреждающими зерно, плоды, семена, уборка урожая в оптимальные сроки, своевременная сушка продуктов, отделение некондиционных зерен и плодов, правильное хранение продуктов, проведение систематического контроля за наличием в них МТ. В отдельных случаях могут применяться соединения, ингибирующие биосинтез АТ. Определенный эффект дает хранение продуктов в искусственной атмосфере [489].

#### **Влияние природных условий на образование и разложение микотоксинов**

Природные условия влияют на загрязнение пищевых растений различными видами плесневых грибов и образуемых ими МТ. Это влияние во многом не изучено, оно зависит от вида



Таблица 30. Влияние географических условий на максимальное суммарное содержание АТ в некоторых продуктах растительного происхождения [179, 198, 393, 460, 489]

Продукты	Географическая зона	Содержание АТ, мкг/кг
Арахис	Юго-Восточная Азия	12000
	Таиланд	7000
	Индонезия	5000
	Индия	12000
	Африка	15000
	Заир	1000
	Судан	5000
	Уганда	10000
	Центральная Америка	3800
	США	91
	США (юг)	1000
Кукуруза	Аргентина	1000
	США (север)	37
	США (центр)	350
	США (юг)	1000
	Юго-Восточная Азия	2700
Пшеница	США	25
	СССР	10
Рис	США	280
	Африка	1000
Соя	США	10
	Таиланд	106
Сорго	Уганда	500
	США	50
	Таиланд	150
	Уганда	1000

гриба-продуцента, характера образуемого токсина и его свойств. Действие природных факторов на образование и разложение МТ в пищевых растениях исследовано в основном на примере АТ. Их распространение не лимитировано отдельными климатическими зонами, так как АТ-продуцирующие штаммы способны развиваться повсеместно, в том числе и в различных областях нашей страны [116, 178].

Основные продуценты АТ *A. flavus* и *A. parasiticus* могут эффективно расти на разнообразных культурах, при этом отчетливо выражено влияние характера субстрата на АТ-продуктивность. Так, у *A. flavus* способность к образованию АТ достигает 98 % на арахисе, 81 % на семенах хлопчатника, 24 % на сорго и 20 % на рисе. В различных почвенно-климатических зонах процент выделенных из пищевых продуктов штаммов *Aspergillus*, продуцирующих АТ, колеблется в значительных пределах. В ряде районов Советского Союза афлатоксигенными являются 4—6 %, в США — около 90 % штаммов [179, 460].

Некоторые данные о влиянии географических условий на загрязнение различных видов продуктов растительного происхождения представлены в табл. 30.

Содержание АТ в пищевых продуктах тропических и субтропических областей Центральной и Южной Африки и Юго-Восточной Азии выше, чем в других географических зонах. Особенно часто и в высоких концентрациях загрязнен арахис. Рассмотрим влияние природных факторов на рост плесневых грибов и образование АТ в продуктах питания растительного происхождения.

**Температура** играет существенную роль в загрязнении растений АТ и их продуцентами. Споры плесневых грибов сохраняют жизнеспособность в течение длительного времени в температурном интервале от  $-20$  до  $+30$  °С и выдерживают кратковременное нагревание до  $100$  °С. Рост грибов, образующих АТ и стеригматоцистин, возможен при температурах от  $0$  до  $60$  °С. Некоторые патулинпродуцирующие штаммы развиваются даже при отрицательных температурах [460]. Такая жизнеспособность грибов определяет их широкую распространенность в природе и возможность загрязнения различных растительных продуктов.

Влияние температуры на образование АТ  $V_1$  и  $G_1$  в арахисе иллюстрируется данными табл. 31. Оптимальной для  $V_1$  является температура  $20-35$  °С, а для  $G_1$  —  $20-30$  °С. Примерно такой же температурный режим наиболее благоприятен для стеригматоцистина и пеницилловой кислоты, а для патулина он составляет  $5-30$  °С. Таким образом, токсинообразование протекает в широком интервале температур, что следует учитывать при хранении продуктов. Особенно благоприятные условия для образования АТ создаются при хранении самогревающегося зерна.

**Влажность.** Повышенная влажность воздуха и субстратов способствует росту плесневых грибов и токсинообразованию. Для этих процессов оптимальна влажность воздуха, превышающая  $84$  %; влажность арахиса —  $10$  %, а зерновых —  $18-19$  %.

Показано, что снижение влажности резко замедляет образование МТ при созревании и хранении растений [460, 489]. Это обстоятельство может быть использовано для профилактики загрязнения растительных продуктов МТ, в частности путем закладки на хранение высушенных растительных продуктов. Так, например, кондиционная пшеница, высушенная до  $12-13$  %, практически не загрязняется АТ.

**Аэрация и освещенность.** Дневной свет почти не снижает токсинообразования и слабо разрушает образовавшиеся токсины, в частности АТ, стеригматоцистин и пеницилловую кислоту. Длитель-

Таблица 31. Влияние температурных условий на образование АТ штаммом *A. flavus* в арахисе [460, 489]

Температура, °С	Содержание АТ, мкг/кг	
	$V_1$	$G_1$
12	Не обн.	
14	1,7	1,4
20	84,2	213,3
25	83,3	159,9
30	90,9	106,6
35	126,6	53,3
40	2,5	1,0
43	Следы	

ное облучение продуктов УФ-светом приводит к частичной деструкции МТ, особенно на поверхности продукта. Аэрация способствует снижению загрязненности растительных продуктов [144, 489].

**рН почвы и субстрата.** МТ по-разному реагируют на изменение рН. Так, рост продуцентов и образование АТ могут протекать в весьма широком интервале рН (1,7—9,3), причем оптимальным для АТ В<sub>1</sub> является рН 5—6, а для АТ G<sub>1</sub> и стеригматоцистина — 6—8. Повышение рН выше 9,3 ингибирует синтез АТ. Менее устойчив к воздействию щелочных агентов патулин, для которого оптимальны рН 3—6, а при рН выше 8 происходит разложение этого МТ [179, 489].

**Содержание кислорода и СО<sub>2</sub> в атмосфере** влияет на рост грибов и токсинообразование, причем уменьшение концентрации кислорода и увеличение СО<sub>2</sub> ингибирует оба процесса. При концентрации СО<sub>2</sub> порядка 20 % рост некоторых видов токсинообразующих грибов существенно замедляется [489].

**Химические факторы** играют существенную роль в развитии грибов и токсинообразовании. Необходимые для этого углерод и азот извлекаются грибами из почвы и выделений растений.

Биосинтез АТ может быть ускорен или замедлен под влиянием ряда веществ, из которых наиболее изучено действие ионов металлов.

Необходимым элементом для роста грибов и синтеза АТ является Zn<sup>2+</sup>. Ионы Ca<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Mo<sup>6+</sup>, P<sup>3+</sup> ускоряют, а Ag<sup>+</sup>, Ba<sup>2+</sup>, Hg<sup>2+</sup>, V<sup>4+</sup>, Cd<sup>2+</sup> замедляют образование АТ.

Большое внимание уделено изысканию веществ, ингибирующих биосинтез АТ; к таким соединениям относится ряд неорганических солей сульфитов, фторидов, нитратов, нитритов и др. Выявлено также, что комплексообразующие вещества, способные связывать ионы металлов, ускоряющих биосинтез АТ, и в первую очередь цинка, замедляют образование этих токсинов [198, 489].

Для некоторых соединений воздействие на биосинтез АТ зависит от их концентрации. Например, низкие концентрации NaCl увеличивают, а высокие снижают токсинообразование. Ингибирующей способностью обладают различные органические вещества — фенол, крезолы, уксусная, пропионовая, масляная, лимонная, сорбиновая, бензойная, п-аминобензойная кислоты и др. Многие из этих соединений используются в пищевой промышленности как консерванты. Замедляют рост продуцентов и образование АТ и некоторые инсектициды, например дихлофос, гексахлорциклогексан, тиурам, дифолатан, бромистый метил и др. [179, 489].

Исследование влияния различных факторов на токсинообразование и рост плесневых грибов позволяет принимать необходимые меры по снижению загрязненности пищевых продуктов, кормов и сырья МТ при выращивании, уборке, хранении, транспортировке и технологической переработке растительного сырья.

В перспективе целесообразна разработка методов прогнозирования распространенности плесневых грибов в различных природно-климатических зонах и выяснение закономерностей токсино-

образования в зависимости от климатических, географических, почвенных и других факторов, а также выведение сортов пищевых растений, устойчивых к заражению продуцентами МТ.

Таким образом, пути проникновения ПАУ, НС и МТ из окружающей среды в продукты различаются между собой. ПАУ легко переходят из атмосферы, гидросферы и почвы в пищевые и кормовые растения. Однако в организме животных они большей частью метаболизируются с образованием малотоксичных соединений, не вызывая существенной загрязненности продуктов животного происхождения. Исключения составляют рыбы и моллюски, где ПАУ накапливаются в относительно больших количествах. Некоторые виды технологической обработки способствуют накоплению ПАУ в пищевых продуктах.

НС отличаются чрезвычайной легкостью образования из предшественников, широко распространенных в природе и попадающих в окружающую среду в результате хозяйственной деятельности человека. Синтез НС из предшественников протекает при хранении и технологической обработке пищевых продуктов, а также в организме человека.

Основной путь загрязнения пищевых продуктов МТ — рост плесневых грибов непосредственно на пищевых растениях. Попадая с кормами в организм животных, АТ метаболизируются, при этом образуются канцерогенные и токсичные производные — АТМ, переходящие в молочные продукты. Необходимо подчеркнуть, что рост грибов на пищевых растениях и токсинообразование существенно зависят от природных условий. Хранение и технология изготовления некоторых пищевых продуктов, например сыров, ряда колбас, сушеной рыбы, существенно увеличивают их загрязненность МТ.

#### **Экологические факторы и модифицирующее действие пищи при канцерогенезе**

Проведенные исследования свидетельствуют о важной роли модифицирующих факторов при канцерогенезе, которые, не обладая онкогенным действием, могут усилить или ослабить онкогенный эффект [16]. В 1979 г. нами была выдвинута гипотеза о питании как универсальном факторе, изменяющем устойчивость организма к опухолевому процессу [195]. Основные ее положения сводятся к следующему:

1. Компоненты пищи и содержащиеся в ней посторонние вещества могут обусловить инициацию, промоцию опухоли или противоопухолевый эффект.

2. Пищевой статус организма модифицирует бластомогенез, вызванный онкогенным фактором любой природы.

3. Модифицировать процесс бластомогенеза могут любые компоненты пищи, но действие каждого из них носит узконаправленный характер.

4. Систематический характер питания определяет эффективность модифицирующего эффекта компонентов пищи.

5. Анतिकанцерогенный эффект любого из них не может быть универсальным и зависит от природы онкогенного фактора и состояния обменных процессов.

6. С помощью пищевых факторов можно направленно блокировать образование в организме активных форм канцерогенов и вызванных ими опухолей.

Человек является частью экологических систем и алиментарные факторы обуславливают его теснейшую связь с ними. Положение это не требует доказательства. Приведем лишь несколько примеров модифицирующего влияния экологических условий окружающей среды на процесс канцерогенеза, связанный с питанием.

Многочисленные экспериментальные исследования показали, что дефицит витамина А способствует развитию опухолей, вызванных различными бластомогенными факторами [319]. Эпидемиологические обследования населения в Норвегии показали ограниченное потребление населением этого витамина, что в сочетании с курением связывают с увеличением частоты возникновения рака легкого [302]. Имеется указание на большую частоту рака легкого у жителей Голландии, родившихся в зимние месяцы, что может быть вызвано недостаточным уровнем витамина А в организме новорожденных, приводящем к ранней плоскоклеточной метаплазии слизистой дыхательных путей, которая в дальнейшем приводит к раку легкого [496].

Клиницисты указывают на связь недостаточности витамина В<sub>6</sub> с клиническими проявлениями болезни Ходжкинса [323].

Обнаружена четкая корреляция между снижением уровня этого витамина в плазме крови и клиническими проявлениями заболевания. Существует зависимость между недостатком йода в рационе и аденоматозными изменениями при зобе, а также опухолями щитовидной железы [301]. Высказано предположение, что заболеваемость раком в США и Канаде находится в обратной зависимости от концентрации селена в почве и растениях, что определяет его уровень в организме человека [517]. Развитие первичного рака печени, вызванного афлатоксинами, связывают не только с действием этих канцерогенов в составе пищи на организм человека. По-видимому, важную роль играет белковая недостаточность детей, которая нередко приводит к заболеванию квашиоркором и (или) к поражению печени. Афлатоксины оказывают канцерогенный эффект на фоне этих модифицирующих (усиливающих бластомогенез) факторов. Есть основания считать, что во всех случаях развитие опухолей вызвано не пищевой недостаточностью, а ее сочетанием с онкогенными факторами. Это в полной мере относится и к влиянию избытка отдельных ингредиентов пищи (например, жиров, из которых под влиянием микрофлоры кишечника образуются канцерогенные вещества). В эксперименте обнаружено большое количество пищевых факторов, которые могут модифицировать канцерогенез, но их роль в происхождении рака пока не выяснена.

Таким образом, экологические факторы окружающей среды непосредственно или опосредованно через питание влияют на возникновение и развитие рака человека. Экологические и другие факторы обуславливают различие в частоте заболеваемости и смертности от рака в различных климатогеографических зонах планеты. Установлены и обнаруживаются новые источники канцерогенов в объектах окружающей среды, в том числе и в пищевых продуктах, а также пищевые антиканцерогенные и коканцерогенные факторы. Однако взаимосвязь онкогенных и модифицирующих факторов, способствующая возникновению опухолей даже в относительно узких регионах, остается невыясненной.

Решению этой сложной проблемы могут способствовать экологические подходы, поскольку они предусматривают комплексное изучение взаимосвязи между абиогенными, биогенными и антропогенными канцерогенными и модифицирующими факторами и охрану от них окружающей среды и организма человека. Учет экологических особенностей среды его обитания необходим для расширения возможностей эпидемиологии, имеющей важное значение для выяснения причин и разработки методов профилактики рака.

## МОНИТОРИНГ ХИМИЧЕСКИХ КАНЦЕРОГЕНОВ В ОКРУЖАЮЩЕЙ ЧЕЛОВЕКА СРЕДЕ

Организация системы наблюдений за состоянием загрязнения природной среды онкогенными факторами и возникающими повреждениями биоценозов связана с большими трудностями. Поэтому в настоящее время можно оценить лишь развитие мониторинга, связанного с анализом содержания канцерогенов в объектах окружающей среды.

Мы остановимся на общих принципах указанного мониторинга, иллюстрацией которого служит изучение содержания ПАУ в атмосфере.

### Принципы и задачи мониторинга

Канцерогенные вещества, загрязняющие окружающую среду, могут стать причиной рака человека. Об этом свидетельствуют профессиональные опухоли и рак легких курильщиков. Согласно мнению экспертов МАИР, химические соединения, канцерогенность которых доказана в опытах на животных, следует считать потенциальными канцерогенами и для человека [401, suppl. 1].

Соединения, канцерогенность которых доказана, по возможности стараются удалить из окружающей среды: изымают из употребления, заменяют безвредными, ограничивают контакт с людьми на производстве путем совершенствования технологии и т. п. Однако полное удаление всех известных канцерогенов из окружающей среды невозможно. Например, человек не может избежать контакта с группой наиболее изученных канцерогенных соединений — ПАУ, не говоря о целом ряде других антропогенных и природных канцерогенов. Канцерогенные вещества, полное удаление которых невозможно, необходимо ограничивать, сводить до минимума. Для принятия соответствующих мер они прежде всего должны систематически определяться количественно. Необходим мониторинг канцерогенных веществ — систематический отбор проб из различных объектов окружающей среды и проведение анализов по стандартной методике в различных точках охваченной мониторингом территории.

Конечная цель мониторинга — предупреждение опухолей тех локализаций, появление которых обусловлено канцерогенными соединениями окружающей среды. Непосредственная же цель —

количественное определение химических канцерогенов в локальных зонах на определенных объектах, что позволит следить за динамикой загрязнения и в случае необходимости организовать мероприятия, направленные на снижение концентрации исследуемых соединений.

Мониторинг может послужить важным подходом к определению суммарной экспозиции человека к химическим канцерогенам и к установлению суммарной «нагрузки» канцерогенов на организм человека.

Ограничение уровня канцерогенных соединений в окружающей среде представляется целесообразным, поскольку их количество играет важную роль в канцерогенезе. Прямая зависимость эффекта от дозы доказана экспериментально с соединениями разных химических групп: ПАУ [286], НА [536], этилуретаном [48], ДДТ [542] и др. Это же наблюдается и в патологии человека. Наилучший пример — корреляция количества выкуренных сигарет и риска заболеть раком легкого. Тем не менее оценка реальной опасности большинства известных канцерогенов для человека пока связана с большими трудностями.

При экспериментальном канцерогенезе и действии канцерогенных соединений на организм человека выявляются дополнительные факторы, которые нередко решают исход процесса, обуславливая степень активности канцерогенного воздействия и продолжительность латентного периода. Это модифицирующие канцерогенез факторы окружающей среды, питание, генетическая предрасположенность, индивидуальная чувствительность и др. [8, 16, 195, 241, 380]. Однако наличие модифицирующих факторов не снижает значения дозы канцерогена, которая обуславливает blastomagenic эффект. Это доказано рядом профилактических мер, направленных на снижение концентрации канцерогенных соединений при контакте с человеком.

Мониторинг служит важным подходом к установлению фонового уровня канцерогенов — наиболее часто повторяющейся самой низкой его концентрации. Фоновый уровень носит локальный характер, зависит от источников антропогенного загрязнения среды и от многих экологических условий. Практически важнее всего установить концентрацию канцерогенов, которая была бы безвредна для организма человека и окружающей его природы.

Безвредность канцерогенов тесно связана с их нормированием [271], установлением порога, дозовой зависимости и т. д. Эти дискуссионные вопросы недавно обсуждались на страницах журнала «Вопросы онкологии» [107, 121, 290]. Несмотря на отсутствие доказательств существования порога действия канцерогенов, их нормирование возможно и необходимо.

Одной из интересных попыток систематического исследования загрязнения воздуха по унифицированной методике является работа, проводимая ВОЗ совместно с Программой Организации Объединенных Наций по окружающей среде. Это мониторинг качества воздуха [332], в котором сотрудничают 46 стран. В рамках



проекта уже в течение нескольких лет в 64 городах анализируется воздух на твердые частицы и двуокись серы. В некоторых точках к тому же проводятся анализы на  $\text{CO}_2$ ,  $\text{NO}$  и озон. В ряде стран, в том числе во многих городах СССР, проводится мониторинг БП.

Наибольшее внимание при анализировании воздуха уделялось ПАУ, в частности общепризнанному индикатору этой группы — БП. Раньше анализы ограничивались определением только этого канцерогена, а в последнее время многие исследователи определяют более 10 отдельных ПАУ, из которых одни канцерогенны, другие неканцерогенны.

По данным разных лабораторий, количество БП в различных местах колеблется с 1 до 100 нг/100 м<sup>3</sup>. В наиболее загрязненных местах его концентрация составляет сотни нанограммов в 100 м<sup>3</sup>, а в особых условиях, например во время тумана в сильно загрязненной местности, — тысячи нанограммов в 100 м<sup>3</sup>.

Несмотря на то что методы определения ПАУ в воздухе хорошо разработаны, пока мало сделано для стандартизации отбора проб и методов анализа. Важным шагом в этом направлении является издание МАИР руководства для химиков по анализам ПАУ в окружающей среде [402, № 29].

Мониторинг ПАУ в атмосферном воздухе подробно рассмотрен в последующих разделах.

Проводилось определение и других канцерогенов, загрязняющих атмосферный воздух: НА, асбеста, хлорорганических пестицидов, металлов, но эти данные фрагментарны. Они в основном собраны специалистами научно-исследовательских и санитарных учреждений, а также лабораторий промышленных предприятий с целью выяснения загрязнения окружающей среды и разработки методов анализа канцерогенов. Эти исследования нельзя считать мониторингом. Лишь пестициды и некоторые соединения металлов определялись систематически ввиду их общей токсичности.

За последнее десятилетие широко изучалась загрязненность воздуха асбестом, в основном в развитых странах, в связи с определенными отраслями промышленности. Колебания в различных местах значительные, сезонная разница небольшая [402, № 30].

Соединения металлов, в основном свинца и кадмия, контролируются в крупных городах и промышленных районах развитых стран ввиду их общей острой и хронической токсичности [363].

Данные о содержании ПАУ, НС и афлатоксинов в объектах окружающей среды подробно рассмотрены в предыдущих главах книги.

По нашему мнению, уже во многом выяснена роль источников канцерогенов, загрязняющих окружающую среду. Мониторинг отдельных канцерогенных веществ является вторым шагом на пути их регламентирования. Для этого прежде всего необходимо установить, какие вещества или соединения будут определяться, определить объекты исследования и места отбора проб. При этом следует руководствоваться предполагаемым значением тестируемых веществ в патологии человека, а также техническими возможнос-

тями. Объектами мониторинга должны быть в первую очередь ПАУ, НС и их предшественники (см. главы 3—5).

В последние годы большое внимание уделяется асбесту в связи с широким его распространением в районах с развитой промышленностью строительных материалов, кораблестроения и некоторых других отраслей. К сожалению, стандартные методы определения асбестовых волокон пока недостаточно разработаны [402, № 30], что затрудняет организацию мониторинга.

Пестициды подлежат контролю ввиду их токсичности (глава 6). Вопрос о том, следует ли организовать специальный мониторинг канцерогенных пестицидов, требует обсуждения.

По-видимому, необходим мониторинг афлатоксинов в продуктах питания (глава 7).

Мониторинг должен охватить основные объекты окружающей среды: атмосферный воздух, открытые и закрытые водоемы, почву, продукты питания. Но анализировать надо уровень тех канцерогенов, которые постоянно содержатся в этих объектах (например, афлатоксины не имеет смысла определять в атмосферном воздухе).

Мониторинг должен был бы охватить полностью исследуемую территорию, однако представление об уровнях канцерогенных веществ и их динамике могут дать исследования проб, отобранных в нескольких пунктах, которые должны быть выбраны как репрезентативные. Важно исследовать загрязненность объектов в местах, которые ввиду наличия известных источников канцерогенных веществ должны постоянно загрязняться (например, населенный пункт, находящийся рядом с химкомбинатом). Необходимо также охватить места отдыха и просто «чистые» районы, чтобы постоянно следить за фоновым уровнем загрязнения и его возможной динамикой.

Определение канцерогенных веществ в различных объектах окружающей среды связано с большими трудностями по нескольким причинам:

а) их концентрация в окружающей среде обычно довольно низкая, аналитические методы должны быть очень чувствительными;

б) канцерогенные вещества находятся в сложных объектах, пробы для анализа должны быть специально подготовлены, причем разные объекты, например воздух или пищевые продукты, для тех же анализов должны обрабатываться по-разному;

в) каждый объект может быть загрязнен несколькими видами соединений или несколькими соединениями той же группы; наличие БП свидетельствует о загрязнении объекта ПАУ; в других же группах таких индикаторов нет, для полного представления о загрязнении необходимо проводить анализ на индивидуальные соединения.

Первое техническое условие организации мониторинга — наличие высокочувствительных аналитических методов, второе — на-

личие стандартных методов, которые позволили бы в разных лабораториях получить сравнимые данные.

Стандартизировать необходимо не только методы самих анализов, но также отбора проб и их подготовки.

Помимо химического мониторинга, может быть и биологический. Преимущество последнего в том, что одновременно определяется суммарное действие загрязнения. К сожалению, наиболее распространенные методы биологического мониторинга направлены на определение мутагенности, а не канцерогенности. Поскольку большинство известных канцерогенов одновременно и мутагены и в основе канцерогенеза лежит мутация клетки, считают, что мутагенность может предсказать канцерогенность. Тесты, определяющие мутагенность, могут применяться, например, для исследования речной воды. Возможно, что канцерогенность может предсказать также генетический мониторинг популяций диких животных и птиц в местах, подвергнутых химическому загрязнению.

Недостаток биологического мониторинга в том, что компоненты суммы остаются неизвестными. Для детального определения загрязнения необходимо аналитическое исследование.

Организация мониторинга канцерогенных веществ в окружающей человека среде не исключает дальнейшего исследования канцерогенности новых соединений, изучения механизмов их действия, дальнейшего совершенствования научной основы их регламентации и развития аналитических методов. Надо полагать, что практическое направление — мониторинг будет стимулировать теоретический поиск, а новые результаты фундаментальных исследований будут совершенствовать мониторинг.

Мониторинг химических канцерогенов в окружающей человека среде является закономерным шагом вперед, подготовленным тщательным многолетним трудом онкологов-экспериментаторов, гигиенистов, физиков и химиков. Он явится одним из путей определения еще неизвестных закономерностей развития рака человека и приведет к предупреждению некоторых локализаций злокачественных опухолей.

#### **Мониторинг канцерогенных полициклических ароматических углеводородов в атмосферном воздухе населенных мест**

Высокие темпы роста рака легкого, значительные трудности его диагностики и лечения определяют особую важность и актуальность профилактики этого тяжелого заболевания. Проблема рака легкого в большей мере, чем других форм злокачественных новообразований, связана с наиболее острыми проблемами современности — загрязнением окружающей среды канцерогенными веществами и другими неблагоприятными факторами, сопутствующими процессам научно-технической революции и урбанизации. Признание ведущей этиологической роли экзогенных канцерогенов в развитии рака легкого ставит на повестку дня всесторон-

нее и систематическое их изучение с целью разработки научно обоснованной и эффективной системы мероприятий по гигиенической его профилактике.

Решение столь важной проблемы на современном этапе требует создания системы мониторинга химических канцерогенов как части мониторинга атмосферных загрязнений, осуществляемого общегосударственной службой контроля загрязнения атмосферы Госкомгидромета СССР. При этом задача гигиенического мониторинга канцерогенных веществ заключается в организации системы наблюдений за загрязнением атмосферы (выбор объектов, пунктов и сроков наблюдения), изучении влияния атмосферных канцерогенов на уровень онкологической заболеваемости населения, разработке прогнозов, обосновании критериев допустимого уровня воздействия атмосферных канцерогенов (ПДК) и заданий по оздоровлению воздушного бассейна городов.

Известно, что приоритет изучения химических веществ, в том числе канцерогенных, определяется распространением их в окружающей среде, степенью контакта с ними населения, стабильностью, степенью бластомогенной активности. Из всех изученных канцерогенов в наибольшей мере этим условиям отвечают ПАУ, в том числе их убиквитарный представитель БП, образование которых связано с процессами сжигания и термической переработки топлива, неотъемлемых от деятельности современного общества.

В связи с этим БП стал первым из химических канцерогенов, включенных в систему постоянного слежения за состоянием загрязнения атмосферного воздуха. В настоящее время мониторинг БП уже осуществляется в городах США [472], в ряде городов ФРГ [539]. С 1978 г. он начат более чем в 40 городах СССР. Однако есть основания полагать, что на этапе становления мониторинга БП в нашей стране не всегда в полной мере учитываются гигиенические требования к его проведению.

В целях дальнейшего совершенствования системы контроля за содержанием в атмосферном воздухе канцерогенов класса ПАУ особенно важной на современном этапе является разработка методических основ этого контроля с учетом задач онкогигиены в области охраны воздушного бассейна от загрязнения этими соединениями. Рассмотрим основные результаты исследований и сложившиеся представления в этой области.

**ПАУ в атмосферном воздухе населенных мест.** К настоящему времени в атмосферном воздухе идентифицировано до 130 ПАУ [381], однако менее 20 соединений являются его постоянными компонентами и исследованы количественно. Данные, характеризующие содержание ПАУ в воздушном бассейне ряда зарубежных городов, приведены в табл. 32. Как видно, в загрязнениях атмосферного воздуха наряду с БП обнаружены другие высокоактивные канцерогены класса ПАУ — дибенз(а,і)пирен, дибенз(а, h)антрацен; соединение средней активности — бенз(б)флуорантен и слабые канцерогены — бенз(е)пирен, бенз(а)антрацен, дибенз(а,с)антрацен, хризен, индено(1, 2, 3-сd)пирен. По наблюдениям

Таблица 32. Содержание ПАУ (нг/м<sup>3</sup>) в атмосферном воздухе некоторых зарубежных

ПАУ	Канцерогенная активность	Города		
		Будапешт		Берлин [249]
		[418]	[247]	
Бенз(а)пирен	+++	9,7—55,9	60,0	7,0—23,0
Бенз(е)пирен	+	0,9—110,6	125,0	13,0—37,0
Дибенз(а, і)пирен	+++	—	23,0	2,0—11,0
Бенз(в)флуорантен	++	—	120,0	19,0—32,0
Бенз(к)флуорантен	—	—	—	—
Антрацен	—	4,4—617,6	—	—
Бенз(а)антрацен	+	10,4—776,0	220,0	12,0—23,0
Дибенз(а, h)антрацен	+++	—	70,0	10,0—19,0
Антрацен	—	—	—	—
Дибенз(а, с)антрацен	+	—	14,0	—
Перилен	—	1,0—53,8	25,0	3,0—7,0
Бенз(ghi)перилен	—	0,9—18,0	130,0	14,0—53,0
Пирен	—	2,9—50,7	220,0	158,0—221,0
Хризен	+	6,0—276,7	420,0	109,0—156,0
Коронен	—	2,3—58,0	50,0	9,0—17,0
Фенантрен	—	3,8—17,4	320,0	72,0—201,0
Флуорантен	—	2,0—30,1	160,0	57,0—136,0
Индено(1,2,3-сd)пирен	+	—	—	3,0—12,0
ΣПАУ			1960,0	425,0—672,0

разных авторов, концентрации ПАУ в атмосферном воздухе городов колеблются в весьма значительных пределах, что может зависеть как от особенностей санитарной ситуации в пунктах проведения исследований, так и от методических приемов отбора проб воздуха и анализа их на содержание ПАУ. На фоновых станциях наблюдения, удаленных от местных источников загрязнения, концентрации ПАУ в атмосферном воздухе гораздо ниже, чем в крупных городах.

Изучение ПАУ в воздушном бассейне населенных мест нашей страны до последнего времени не проводилось. В 1981—1983 гг. нами совместно с А. Я. Хесиной (ВОНЦ АМН СССР) было выполнено несколько серий исследований ПАУ в атмосферном воздухе ряда городов и сельской местности республики.

Объектами исследований были крупные города с преимущественно транспортным (город А) и промышленным (город Б — центр черной металлургии, город В — центр нефтепереработки) типами загрязнения воздушной среды и сельский населенный пункт. Результаты наблюдений показаны на рис. 11.

При идентичности качественного состава ПАУ в атмосфере различных населенных мест отмечается четко выраженная тенденция к увеличению их показателей в условиях крупных городов и промышленных центров по сравнению с сельской местностью.

городов и фоновых станций наблюдений

Города		Фоновые станции наблюдения		
Варшава [409]	Города США [504]	Боровое, СССР [188]	Норвегия [303]	Швеция [303]
31,6	6,00	0,01—0,35	0,01—2,35	0,00—4,32
12,2	5,00	—	0,03—2,81	0,00—3,30
—	5,00	—	—	—
—	0,09—1,60	—	0,05—5,85	0,00—9,08
—	0,03—0,30	—	0,03—3,99	0,00—3,49
—	—	—	0,02—0,23	0,00—0,97
—	4,00	—	0,01—1,86	0,02—4,60
—	0,40	—	0,00—0,52	0,00—0,43
4,6	0,30	0,00—0,27	0,00—0,81	0,00—0,27
—	—	—	—	—
5,0	0,70	0,00—0,16	0,00—0,49	0,00—0,27
35,0	8,00	0,01—0,26	0,00—2,35	0,00—2,88
32,0	5,00	0,10—4,40	0,06—4,89	0,13—9,55
—	0,50	—	0,06—6,89	0,21—11,59
6,6	2,00	0,00—0,15	—	—
—	—	—	0,11—5,09	0,00—6,00
—	4,00	—	0,08—4,31	0,19—13,14
—	0,03—1,20	—	0,03—2,67	0,00—2,94
		0,12—5,13	0,41—52,73	0,56—92,41

В структуре канцерогенных ПАУ высокоактивный БП имеет более значительный удельный вес (16—36 % в разных населенных местах), чем большинство других соединений как высокой (0,2—4,5 %), так и низкой (0,9—29 %) активности. Такой же, как БП, удельный вес имел лишь один канцероген средней активности — бенз(б)флуорантен (27—41 %).

Принципиально важным для изучения и оценки канцерогенной опасности ПАУ, загрязняющих атмосферный воздух, является вопрос о соотношениях отдельных представителей этого класса в атмосферном воздухе, и в частности отношении их к наиболее изученному соединению — БП.

Л. М. Шабад и др. [272] показали, что относительные концентрации ПАУ в выхлопных газах автомобилей при испытании в режиме «Европейского ездового цикла» обладают достаточно высоким постоянством, составляя в среднем для БП 2,8 %, бенз(е)пирена — 3,2 %, бенз(а)антрацена — 2,9 %, дибенз(а, h)антрацена — 1,6 %, бенз(б)флуорантена — 4,6 %, хризена — 14,7 %, инденопирена — 2 %. Эти соотношения рекомендованы авторами для соответствующих расчетов ПАУ в выхлопных газах автотранспорта по концентрации БП при погрешности не более 2 %.

Для других источников столь детальные исследования отсутствуют. Имеются отдельные наблюдения, указывающие, что соот-

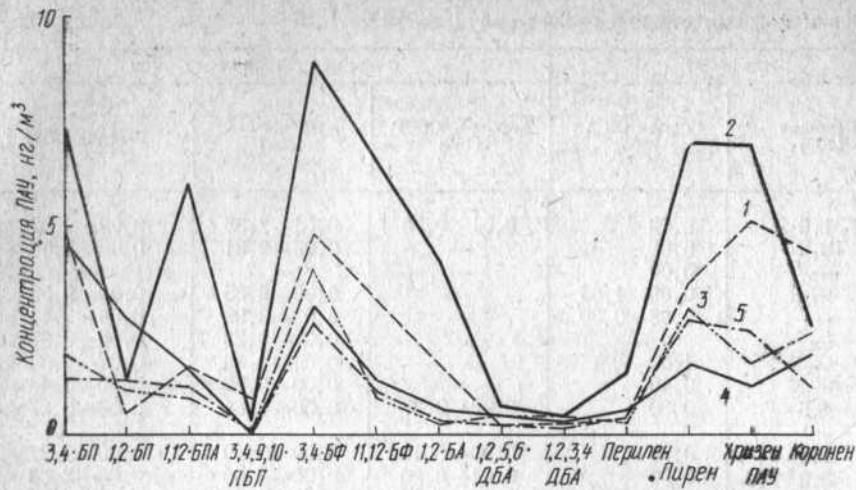


Рис. 11. Суточные концентрации ПАУ в атмосферном воздухе населенных мест: 1 — город А, жилой район; 2 — город Б, жилой район в зоне влияния металлургического и коксохимического заводов; 3 — город В, жилой район вне зоны влияния нефтеперерабатывающего завода; 4 — город В, жилой район в зоне влияния нефтеперерабатывающего завода; 5 — сельский населенный пункт.

ношения ПАУ в дымовых выбросах в значительной мере зависят от вида сжигаемого топлива [387, 502, 540]. При этом для процессов сжигания угля характерно превалирование пирена и относительно низкие значения бенз(ghi)перилена и коронена по сравнению с БП, для нефти — значительное увеличение относительной доли БП, а для природного газа — резкое ее снижение [502]. Tomiyas et al. [540] отмечают более значительную эмиссию бенз(b)-флуорантена, бенз(e)пирена, перилена и бенз(ghi)перилена по сравнению с БП при сжигании каменного угля, каменноугольных и буроугольных брикетов.

Пропорции ПАУ в загрязнениях атмосферы значительно изменяются по сравнению с таковыми для источников. Sawicki [502] отмечает, например, что соотношение пирен/БП, имеющее высокие значения (1,5—2,3) для продуктов сжигания каменного угля, в большинстве случаев снижается для атмосферных загрязнений (0,1—3,0), что связано с меньшей стабильностью пирена по сравнению с БП. Пропорции этих соединений автор рекомендует использовать как индикатор давности загрязнения.

Вопрос о соотношениях между концентрациями отдельных ПАУ в атмосферном воздухе, и в первую очередь между БП и другими представителями этого класса соединений, из-за отсутствия систематических наблюдений до сих пор остается открытым [381].

Распространенным является мнение об отсутствии таких корреляций [418]. Новые факты в этом отношении получены Tomiyas et al. [540] при изучении соотношений восьми ПАУ в пробах аэрозолей, собранных на стационарных станциях ФРГ в 1974—

Таблица 33. Соотношение суточных концентраций Б<sup>+</sup> и других ПАУ в атмосферном воздухе жилых районов населенных мест

ПАУ	Города			Сельские населенные пункты
	А	Б	В	
Бенз(а)пирен	1,00	1,00	1,00	1,00
Бенз(е)пирен	0,10	0,17	0,63	1,00
Бенз(ghi)перилен	0,29	0,83	0,33	0,91
Дибенз(а, i)пирен	0,16	0,04	0,006	0,04
Бенз(в)флуорантен	1,00	1,25	0,63	2,00
Бенз(к)флуорантен	—	—	0,28	0,71
Бенз(а)антрацен	0,32	0,56	0,13	0,24
Дибенз(а, h)антрацен	0,03	0,09	0,08	0,14
Дибенз(а, с)антрацен	0,03	0,06	0,06	0,09
Перилен	0,28	0,20	0,11	0,27
Пирен	0,71	1,00	0,36	2,00
Хризен	1,00	1,00	0,24	2,00
Коронен	0,91	0,35	0,40	0,77

1977 г. Эти соотношения в атмосферном воздухе разных городов оказались весьма сходными при более выраженных различиях их для разных источников выбросов. Авторы полагают, что это обусловлено перемешиванием выбросов в атмосфере и различной устойчивостью отдельных ПАУ к разнообразным атмосферным воздействиям.

По нашим наблюдениям, соотношение суточных концентраций отдельных ПАУ и БП варьируют в довольно широких пределах — от 0,03 до 2,0 (табл. 33) с абсолютным преобладанием значений меньше 1. Это может свидетельствовать о более высоких уровнях содержания БП в воздушной среде жилых районов населенных мест по сравнению с большинством других представителей этого класса соединений. Корреляционные связи БП с отдельными ПАУ выражены слабо и оказываются значимыми лишь для отдельных соединений, но достигают высокой силы со всей суммой канцерогенных ПАУ ( $r=0,70\pm 0,08$ ), обнаруженных в атмосферном воздухе.

Соотношение концентраций БП и других ПАУ еще не дает представления об их относительном вкладе в суммарную канцерогенную активность атмосферных загрязнений. Трудность такой оценки обусловлена отсутствием материалов об изоэффективных дозах канцерогенных ПАУ даже на наиболее изученной модели кожного канцерогенеза.

Проведенный анализ экспериментальных данных по эффективности различных доз ПАУ [401, vol. 3], а также рассмотрение некоторых публикаций, характеризующих соотношения между активностью различных канцерогенов [472], дают основание предположить, что канцерогенные ПАУ высокой (+++), средней (++) и слабой (+) степени активности могут находиться в соотношениях 1 : 0,1 : 0,01.



С использованием этих параметров, а также удельного веса концентраций ПАУ в атмосферном воздухе рассчитан относительный вклад отдельных ПАУ в общую канцерогенную активность атмосферных загрязнителей этого класса. В условиях различных населенных мест суммарная канцерогенная активность ПАУ относительно БП, концентрация которого принята за 1, по нашим расчетам, колеблется в пределах 1,27—1,47. Это может свидетельствовать о том, что канцерогенная активность ПАУ, загрязняющих атмосферный воздух, на 68—79 % обусловлена присутствием БП.

Аналогичные расчеты, выполненные нами по опубликованным А. Я. Хесиной и др. [248], Sawicki [504] материалам о состоянии загрязнения воздушного бассейна зарубежных городов, подтверждают, что относительный вклад БП в канцерогенную опасность атмосферных ПАУ может колебаться от 37 до 82 %.

Приведенные данные являются аргументом в пользу того, что БП может рассматриваться как лимитирующий показатель загрязнения атмосферного воздуха канцерогенными ПАУ. Это позволяет с достаточным основанием использовать БП для изучения закономерностей распространения канцерогенных ПАУ в атмосфере населенных мест и оценки их канцерогенной опасности для населения.

**Закономерности поведения БП в атмосферном воздухе.** Характерной особенностью поведения БП как атмосферного загрязнителя являются значительные колебания его концентраций во времени и пространстве. Они связаны как с изменениями режима и объема поступления его в атмосферу от различных источников выбросов и особенностями их размещения на территории населенных мест, так и с влиянием метеофакторов, что определяет перенос, рассеивание и обезвреживание канцерогена. Знание закономерностей поведения БП в атмосферном воздухе является той методологической основой, на которой должны базироваться организация его мониторинга и изучение влияния на онкологическую заболеваемость населения.

Установлено, что основными источниками выбросов БП в атмосферу являются отопительные и энергетические установки, автомобильный и авиационный транспорт, промышленные предприятия, связанные с термической переработкой топлива и вторичным использованием продуктов этой переработки. К ним в первую очередь относятся коксохимические, металлургические, нефтеперерабатывающие, нефтехимические, сланцеперерабатывающие, лесохимические, алюминиевые, электродные заводы и др.

Общий выброс БП в атмосферу нашей планеты с продуктами сжигания различных видов топлива оценивается в 180 тыс. т/год [277].

Подсчитано, что ежегодное поступление БП в атмосферный воздух по США за счет тепловых и энергетических установок составляет около 500 т, сжигания различных промышленных и бытовых отходов — около 600 т, выбросов коксового производства — около 200 т, производства по переработке нефти и нефтепродук-

Таблица 34. Содержание БП\* в атмосферном воздухе городов Советского Союза

Город	Концентрация БП, нг/м <sup>3</sup>	Литературный источник	Город	Концентрация БП, нг/м <sup>3</sup>	Литературный источник
Москва	0,20—5,70	[54]	Ташкент	1,80—61,00	[62]
Ленинград	6,30—69,00	[72]	Бекабад	0,50—4,70	[62]
Минск	0,11—79,16	[22]	Ахангаран	0,80—3,00	[62]
Кривой Рог	0,83—16,80	[287]	Чирчик	1,10—7,50	[62]
Днепродзержинск	0,40—50,00	[287]	Алмалык	2,20—3,70	[62]
Херсон	0,05—5,10	[287]	Ангрен	5,30—20,60	[62]
Макеевка	0,20—17,90	[287]	Самарканд	2,60—11,0	[62]
Авдеевка	2,60—4,80	[287]	Андижан	0,80—4,40	[62]
Кадиевка	5,00—48,00	[287]	Фергана	1,60—33,60	[62]
Моспино (Донецкая обл.)	0,02—40,10	[287]	Нукус	1,20—5,30	[62]
Буроз (Донецкая обл.)	4,40—150,0	[287]	Сельская местность	0,50—1,90	[62]
			Алма-Ата	0,22—4,13	[152]
			Ростов-на-Дону	1,20—6,40	[24]

\* Здесь и во всех последующих цитируемых материалах концентрации БП в атмосферном воздухе переведены в Международную систему единиц—нг/м<sup>3</sup> (1 нг/м<sup>3</sup>=0,1 мкг/100 м<sup>3</sup>).

тов — 6 т, за счет выхлопных газов автотранспорта — около 22 т [472].

Природные источники по объему поступления БП в атмосферу значительно уступают антропогенным. По наблюдениям А. П. Ильницкого и соавт. [92], ежегодное поступление канцерогена в биосферу может составлять несколько тонн.

*Пространственное распределение концентраций БП в атмосферном воздухе на территории населенных мест.* В 60—70-е годы в гигиенических и онкологических учреждениях выполнено значительное число исследований по изучению загрязнения БП атмосферного воздуха городов нашей страны (табл. 34). Как видно, содержание канцерогена в воздушном бассейне характеризуется значительной вариабельностью (от 0,02 до 150 нг/м<sup>3</sup>). Можно отметить тенденцию к увеличению показателей канцерогена в воздушной среде крупных городов и в особенности промышленных центров черной металлургии. Минимальные концентрации выявлены в сельской местности.

В большинстве зарубежных стран, особенно западноевропейских (Англия, ФРГ, Франция, Италия и др.) уровни загрязнения атмосферного воздуха БП намного превосходят выявленные в нашей стране (табл. 35). Менее загрязнена атмосфера в городах Северной Европы (Норвегия, Дания, Швеция) и США.

В ряде работ показана возможность переноса БП с интенсивно загрязненными воздушными массами на весьма далекие расстояния. Так, установлено [303], что концентрации БП на фоновых станциях наблюдения Швеции и Южной Норвегии значительно выше в воздушных массах, принесенных южными, юго-восточными

Таблица 35. Содержание БП в атмосферном воздухе городов зарубежных стран

Город	Концентрация БП, нг/м <sup>3</sup>	Литературный источник	Город	Концентрация БП, нг/м <sup>3</sup>	Литературный источник
Варшава	2,60—38,00	[409]	Базель	5,00—80,00	[381]
Лодзь	6,80—54,00	[531]	Рим	20,00—147,00	[381]
Прага	13,00—122,00	[381]	Милан	3,00—610,00	[381]
Будапешт	32,00—1000,00	[381]	Осло	0,50—15,00	[381]
Берлин	2,10—30,40	[247]	Копенгаген	5,00—17,00	[381]
Гамбург	10,00—390,00	[381]	Стокгольм	1,00—27,00	[381]
Дюссельдорф	4,00—75,00	[381]	Детройт	3,40—31,00	[503]
Бонн	4,40—133,00	[381]	Бирлингем	3,00—74,00	[503]
Лондон	1,00—2200,00	[381]	Лос-Анджелес	0,40—13,00	[503]
Амстердам	2,00—22,00	[381]	Сан-Франциско	0,30—7,50	[503]
Гаага	4,00—23,00	[381]	Филадельфия	2,50—19,00	[503]
Льеж	15,00—110,00	[381]	Бомбей	0,80—861,00	[381]
Париж	300,00—500,00	[381]	Тегеран	0,60—6,00	[381]
Мадрид	0,00—12,00	[381]			

и юго-западными ветрами с континента Западной Европы и Великобритании (0,01—4,32 нг/м<sup>3</sup>), чем из северных областей (0,0—0,24 нг/м<sup>3</sup>). Дальность распространения БП в атмосферном воздухе может достигать 1468 км в безосадочные дни и 1158 км в дни с осадками [103].

Особый интерес представляет вопрос о микромасштабной структуре загрязнения БП воздушной среды на территории населенных мест.

Многие исследователи наблюдали повышенные концентрации канцерогена в воздухе автомагистралей по сравнению с удаленными от них пунктами. Так, уровни содержания этого соединения в воздушной среде на улицах городов Узбекистана составляют 4,3—35,0 нг/м<sup>3</sup> при соответствующих значениях его показателей в жилых районах 0,5—14,0 нг/м<sup>3</sup> [62].

На автомагистралях Ленинграда концентрации БП более высоки (7,4—69,0 нг/м<sup>3</sup>), хотя и содержание его в воздушной среде контрольного пункта жилого района более значительно — 6,3—20,0 нг/м<sup>3</sup> [72].

На улицах крупных зарубежных городов концентрации канцерогена составляют (нг/м<sup>3</sup>): в Лондоне — 11,0—68,0; в Будапеште — 29,7—31,2; в Берлине — 2,0—6,0; в Цюрихе — 2,4—13,0; в Нью-Йорке — 0,1—3,5; в Детройте — 3,4—13,7 (цит. по [93]). Следует отметить, что приведенные показатели варьируют в широких пределах и их сопоставление и гигиеническая трактовка весьма затруднительны в связи с отсутствием в большинстве работ параметров интенсивности транспортного движения, которым соответствуют обнаруженные уровни загрязнения.

Проведенные нами исследования в ряде городов Украины показали, что с увеличением размеров населенного пункта возра-

стает уровень загрязнения воздушной среды БП на основных его магистралях. Так, на улицах городского значения малого города с интенсивностью движения транспорта 400—500 маш./ч средняя концентрация БП у проезжей части составляет 4,8 нг/м<sup>3</sup>, среднего города с интенсивностью движения транспорта 400—700 маш./ч — 6,0 нг/м<sup>3</sup>, крупных городов с интенсивностью движения транспорта 600—900 маш./ч — 8,7—10,3 нг/м<sup>3</sup> и крупнейшего города с интенсивностью движения транспорта 1200—2000 маш./ч — 16,7 нг/м<sup>3</sup>. При этом выявлена тесная корреляционная связь между интенсивностью транспортного потока на улицах городов и концентрациями канцерогена у их проезжей части ( $r=0,98\pm 0,02$ ;  $p<0,01$ ).

На основании материалов наблюдений загрязненности воздушного бассейна крупного города (Берлин) А. Я. Хесиной и др. [247] показано, что доля БП, обусловленная выхлопными газами автотранспорта, превышает 50 % общего загрязнения; даже в зимний период на фоне действующих отопительных систем этот показатель составляет около 17 %.

Sawicki [503] оценивает средний вклад выбросов автомобильных двигателей в загрязнение атмосферного воздуха городов США от 5 до 42 %.

В связи с интенсификацией автотранспортного движения в городах вклад этого источника в загрязнение воздуха БП постоянно увеличивается.

Изучая динамику загрязнения воздушной среды БП в двух пунктах Лондона за десять лет (1963—1973 гг.), Commins и Hampton [328] установили, что в связи с уменьшением сжигания угля и интенсификацией транспортного движения доля канцерогена, поступающего в атмосферу с выхлопными газами автомобилей, возросла за этот период с 10 до 25 % в местах, удаленных от улиц, и от 50 до 100 % на крупной магистрали.

Зоны значительного загрязнения воздушного бассейна БП могут создаваться вокруг некоторых видов промышленных предприятий. Так, согласно данным, полученным Н. Я. Янышевой [286], в районах размещения коксохимических, металлургических, нефтеперерабатывающих заводов максимальные показатели канцерогена остаются достаточно высокими далеко за пределами 1000-метровой санитарно-защитной зоны, а в районе размещения фабрики, производящей угольно-пековые брикеты, — за пределами 300-метровой зоны санитарного разрыва.

Характер и степень загрязнения воздушного бассейна БП от наиболее универсального источника его выбросов — отопительных установок и тепловых электростанций — до сих пор изучены крайне недостаточно. Отдельные наблюдения [21] указывают на то, что концентрации канцерогена в населенном пункте, расположенном вблизи современных ГРЭС, работающих на сланце и мазуте, невелики и составляют 0,2—0,8 нг/м<sup>3</sup>. В контрольном городе, где аналогичные источники отсутствуют, но достаточно развито транспортное движение, уровни загрязнения воздушной среды были достоверно выше, чем в соответствующих зонах городов вблизи

влияние так называемого острова тепла, обуславливающего циркуляцию воздушных масс, направленную к центру города.

Для крупного центра черной металлургии, характеризующегося значительной протяженностью территории (город Б), отмечается высокая контрастность загрязнения воздушной среды БП. Так, в жилых районах, расположенных в 3 км от крупного комплекса металлургического и коксохимического заводов, средний уровень содержания канцерогена в 7 раз превышает его показатели в удаленных от предприятий жилых районах города.

В зонах рекреации крупных городов, как и на территории малых непромышленных городов и сельских населенных пунктов, среднее содержание БП в воздушной среде характеризуется весьма низкими показателями, которые обеспечивают соблюдение действующего регламента канцерогена.

*Динамика изменения концентраций БП в атмосферном воздухе в течение суток.* Изучение динамики содержания БП в воздухе городов в течение суточного цикла дало весьма противоречивые результаты. М. Кертес [103] при почасовом исследовании концентраций ПАУ в двух пунктах Будапешта установила, что БП, как и другие ПАУ, не имеют характерных максимумов и минимумов и создает равномерное загрязнение воздуха в течение всего 24-часового периода.

В атмосфере Нью-Йорка более высокие показатели канцерогена обнаружены в дневное время по сравнению с ночным, а в атмосфере Лос-Анджелеса соотношения были обратными [472].

Более высокие показатели БП в ночное время суток установил Jäger [407] при исследовании 12-часовых проб, отобранных в течение года в стационарном пункте Праги, причем в зимний сезон дневные концентрации канцерогена оказались на 20 % ниже ночных, а в летний — на 46 %. Этот факт автор связывает с разрушающим действием на канцероген УФ-части солнечной радиации.

В наших исследованиях было изучено распределение концентраций БП в течение суток по 3-часовым интервалам в двух пунктах одного из крупнейших городов республики (город А).

В условиях относительно слабого загрязнения воздушного бассейна жилого района, удаленного от транспортных магистралей, амплитуда колебаний концентраций БП в течение суточного цикла невелика. Максимальная из 3-часовых проб превышает среднесуточную величину лишь в 1,3 раза, а минимальная составляет 0,7 ее значения.

В пункте наблюдения, расположенном вблизи крупной транспортной магистрали города, отмечена значительная переменчивость концентраций БП в течение суток. Максимальная концентрация из восьми 3-часовых серий выше соответствующей среднесуточной величины в 1,8 раза для зимнего периода и в 1,6 раза для усредненных за четыре сезона серий наблюдения. Минимальные значения концентраций составляют соответственно 0,35 и 0,52 среднесуточных величин.

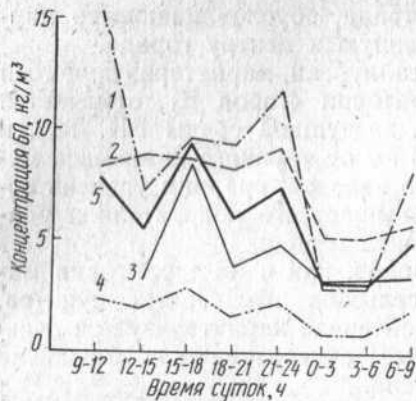


Рис. 13. Распределение концентраций БП в атмосферном воздухе в течение суток в условиях малозагрязненного жилого района вблизи автомагистрали:

1 — зима; 2 — осень; 3 — лето; 4 — весна; 5 — четыре сезона.

видному, взаимным влиянием двух факторов — суточного хода интенсивности движения автотранспорта, а следовательно, и количества выбросов канцерогена, и изменяющихся в течение суток метеоусловий. В частности, первый максимум концентраций БП, наблюдаемый в 15—18 ч, связан, по нашему мнению, с вечерним пиком движения автотранспорта, а второй максимум (21—24 ч) — главным образом с ухудшением условий турбулентного обмена и рассеивания примесей, накопившихся в дневной период. Этому способствуют снижение скорости ветра, увеличение влажности и снижение температуры воздуха.

Рассматривая динамику изменения концентраций БП по 3-часовым интервалам в течение суток (рис. 13), можно выделить два характерных максимума показателей канцерогена: в интервалах 15—18 ч (наиболее выражен в летнее время) и 21—24 ч (наиболее выражен в осенне-зимний сезон). Менее постоянным является максимум концентраций в интервале 9—12 ч, обнаруженный лишь в зимний сезон. Минимальные показатели БП в течение суток стабильно регистрировались в ночное время (в интервале 0—6 ч).

Выявленный характер распределения концентраций БП в течение суток обусловлен, по-ви-

Таблица 36. Годовое и сезонное распределение концентраций БП в атмосферном

Место исследований	Сезоны и месяцы					
	Зима			Весна		
	ХІІ	І	ІІ	ІІІ	ІV	V
Лондон	122,0	147,0	95,0	101,0	48,0	25,0
Шеффилд	63,0	78,0	64,0	65,0	44,0	20,0
Кеннок	27,0	32,0	27,0	27,0	11,0	16,0
Лодзь	35,1	47,5	54,0	29,7	20,0	9,7
Прага	46,0	53,0	78,0	66,0	19,0	36,0
Лос-Анджелес		2,98			0,79	
Чикаго		7,20			3,21	
Филадельфия		6,33			1,69	
Питсбург		21,32			18,27	
Сельская местность штат Миссури		0,24			0,16	
штат Пенсильвания		2,52			0,83	

*Динамика изменения концентраций БП в атмосферном воздухе в течение года.* Зарубежные исследователи в разные периоды изучали динамику загрязнения БП воздушного бассейна городов в течение годового цикла (табл. 36). Отмечено, что наиболее высокие уровни загрязнения воздушной среды городов канцерогеном имеют место в зимний период, несколько снижаются в осенне-весенний и наиболее низкие показатели регистрируются в летнее время. Большинство исследователей связывают этот факт с увеличением вклада отопительных систем в загрязнение воздушного бассейна в холодный период года, что подтверждается наиболее высоким «зимне-летним» градиентом концентраций БП для тех городов, где широко использовались в качестве топлива каменный уголь и угольные брикеты (Лондон, Гамбург, Прага).

В наших исследованиях динамика изменения концентраций БП в течение годового цикла изучалась при круглогодичных наблюдениях в четырех стационарных пунктах крупных городов с преимущественно транспортным (город А) и промышленным (город Б) типом загрязнения атмосферы.

Выявлено, что суточные концентрации БП, регистрируемые в течение годового цикла, отличаются значительной вариабельностью. По отдельным пунктам наблюдения максимальные показатели канцерогена превышают его минимальные значения от 100 до 1000 раз.

Динамика изменения среднемесячных концентраций БП в отдельных стационарных пунктах показана на рис. 14. Как видно, кривые хода среднемесячных показателей имеют ряд характерных особенностей. Минимальные уровни его содержания обнаруживаются в летние месяцы, максимальные — в осенне-зимние. При этом регистрируются два выраженных максимума концентраций БП в атмосфере — в октябре и декабре—январе (или январе—феврале)

воздухе (нг/м<sup>3</sup>)

года						Литературный источник
Лето			Осень			
VI	VII	VIII	IX	X	XI	
26,0	12,0	21,0	14,0	44,0	80,0	[549]
20,0	24,0	21,0	33,0	58,0	56,0	[549]
4,0	6,0	6,0	11,0	27,0	31,0	[549]
8,7	6,8	8,6	9,8	25,9	45,1	[531]
—	—	13,0	28,0	43,0	122,0	[280]
	0,64			3,05		[472]
	1,60			3,52		[472]
	1,41			6,68		[472]
	6,04			9,37		[472]
	0,17			0,08		[472]
	1,04			0,54		[472]

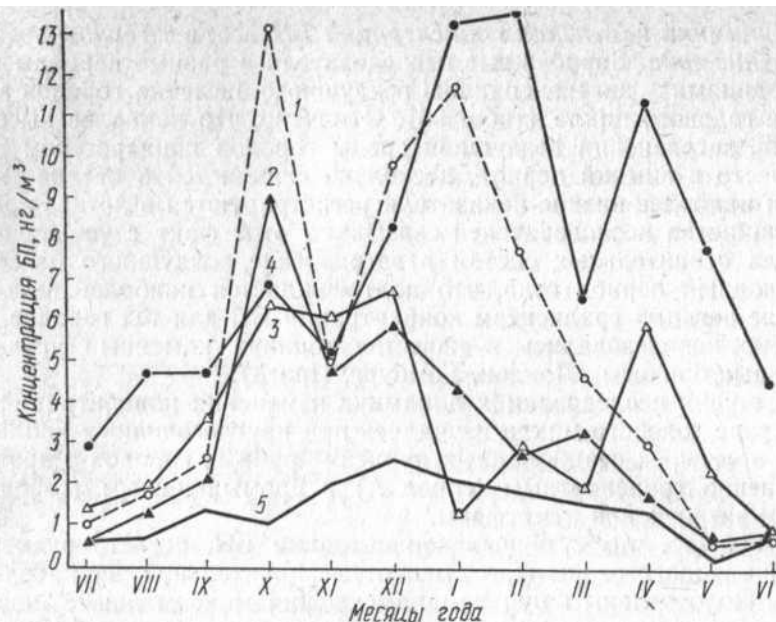


Рис. 14. Динамика изменения среднемесячных концентраций БП в атмосферном воздухе в течение годового цикла:

1 — город А, ст. пункт № 1; 2 — город А, ст. пункт № 2; 3 — город А, ст. пункт № 3; 4 — город Б, ст. пункт № 3; 5 — город Б, ст. пункт № 4.

для города А и три максимума — в октябре, январе—феврале и апреле для «промышленного» района города Б.

Объяснить наблюдаемые зимне-летние различия концентраций БП за счет увеличения потребления топлива в холодный период года, как это сделано в ранних работах Waller [549], Шкрамовского [280] и других, в настоящее время не представляется достаточно убедительным. Во-первых, потому, что многие крупные города нашей страны, в том числе обследованные нами, практически полностью теплофицированы и газифицированы, что ведет к резкому снижению вклада отопительных систем в загрязнение воздушного бассейна канцерогенами, и, во-вторых, потому, что ведущие источники выбросов канцерогенных углеводородов в современных городах действуют либо с равной интенсивностью в течение круглого года (например, промышленные предприятия), либо имеют тенденцию к увеличению выбросов в теплый сезон года (например, в связи с повсеместной интенсификацией автотранспорта в летнее время).

Для выяснения значимости метеофакторов в годовом распределении концентраций БП была проанализирована связь этих показателей по материалам годовых циклов наблюдения. Пример годового хода кривых основных метеофакторов и БП показан на рис. 15. Как видно, повышение концентраций БП в атмосферном воздухе связано со снижением температуры воздуха и скорости



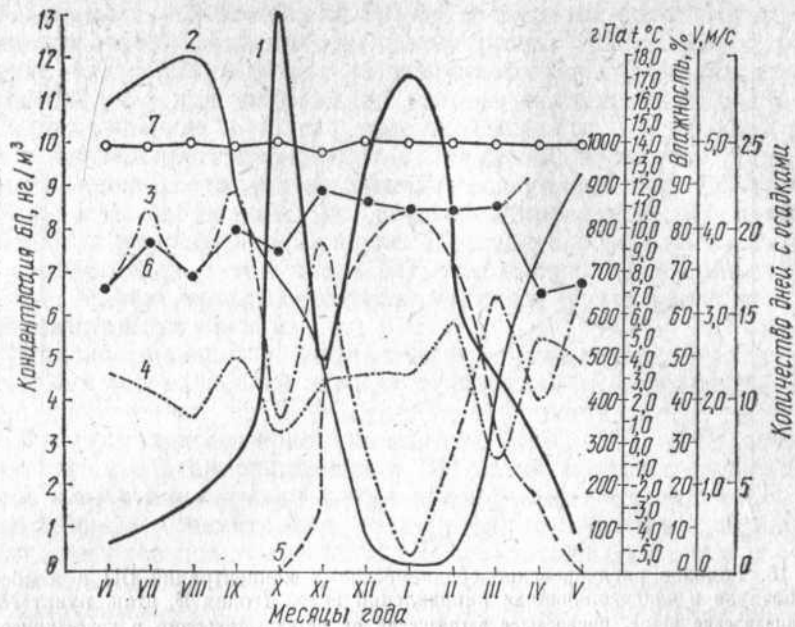


Рис. 15. Динамика изменения среднемесячных показателей БП и основных метеофакторов в атмосферном воздухе в течение годового цикла (город А, ст. пункт № 1):

1 — концентрация БП в воздухе,  $\text{нг}/\text{м}^3$ ; 2 — температура воздуха,  $^{\circ}\text{C}$ ; 3 — относительная влажность воздуха, %; 4 — скорость ветра,  $\text{м}/\text{с}$ ; 5 — количество дней с твердыми осадками; 6 — количество дней с жидкими осадками; 7 — барометрическое давление.

ветра, уменьшением количества осадков и в особенности числа дней с жидкими осадками и не обнаруживает связи с влажностью воздуха и барометрическим давлением. Вычисленные значения парных коэффициентов корреляции подтверждают существование обратной связи высокой силы между среднемесячными показателями БП и интенсивности солнечной радиации ( $r=0,52 \div 0,80$ ), обратной связи средней силы между показателями канцерогена и температуры воздуха ( $r=0,35 \div 0,77$ ), количества выпадающих осадков и числа дней с жидкими осадками ( $r=0,30 \div 0,54$ ).

В зонах влияния промышленных предприятий важную роль играет ветровой режим района, в частности повторяемость ветров, приносящих загрязнения в пункт наблюдения. Как видно из рис. 16, для стационарного пункта, находящегося в зоне влияния коксохимического и металлургического заводов (город Б), наиболее высокие концентрации БП зарегистрированы при частых юго-восточных, восточных-юго-восточных и южных направлениях ветра, при которых пункт наблюдения находился под факелом выбросов этих предприятий.

Таким образом, наблюдаемые максимумы загрязнения атмосферного воздуха в холодный период года могут быть связаны со значительным ухудшением условий рассеивания загрязнителя и

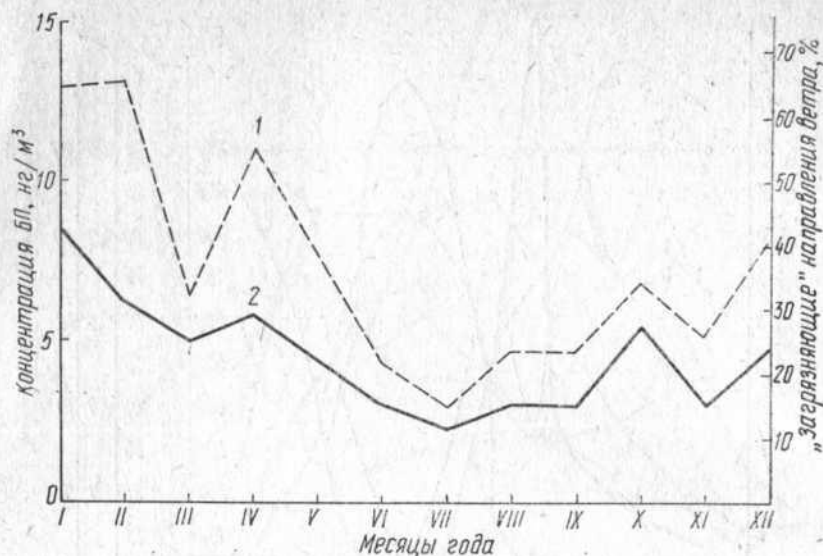


Рис. 16. Годовое распределение среднemesячных концентраций БП в атмосферном воздухе и «загрязняющих» направлений ветра (город Б, стац. пункт № 3): 1 — направление ветра, приносящее загрязнения от металлургического и коксохимического заводов на пункт наблюдения; 2 — концентрация БП в воздухе.

уменьшением действия факторов, приводящих к удалению канцерогена из атмосферы (вымывание осадками) и его деградаци (солнечная радиация).

Значение этих факторов в снижении содержания БП в воздушной среде рассмотрено в ряде натурных и экспериментальных исследований.

А. И. Шилина [277], основываясь на собственных натурных наблюдениях, показала интенсивное выпадение БП с осадками, особенно в летнее время.

Ряд исследователей отмечают важную роль УФ-компонента солнечной радиации в деградаци БП [407, 475]. В экспериментах, имитирующих различное по продолжительности и интенсивности воздействие солнечного света на ПАУ, показано, что потери БП могут составлять 18—90 % при наблюдениях от 1 до 24 ч [472, 475]. При этом характерным является быстрое снижение концентрации канцерогена (как в чистом виде, так и в адсорбированном на пыли и золе состоянии) в первые часы облучения и значительное замедление процесса при дальнейшем воздействии агента. Усиление процесса деградаци БП отмечено при повышении в атмосферном воздухе концентрации озона [475]. В экспериментальных исследованиях и натурных наблюдениях показано также, что БП является одним из наиболее стабильных представителей класса ПАУ [265, 472]. Это подтверждает и практика исследования атмосферных загрязнений.

**Зависимость концентраций БП от времени их осреднения.** Изучение временной зависимости концентраций БП в атмосферном воздухе имеет ряд важных гигиенических аспектов. Во-первых, это необходимо для унификации методов исследования БП в атмосферном воздухе в части продолжительности отбора проб воздуха и длительности проведения наблюдений; во-вторых, для адекватной оценки состояния загрязнения воздушного бассейна разной длительности наблюдения по дифференцированным по времени ПДК БП в атмосферном воздухе. Последнее особенно актуально для канцерогенов, в том числе БП, как высококумулятивных соединений, эффект которых проявляется после длительного периода их воздействия на организм.

Согласно имеющимся наблюдениям, уровни концентраций атмосферных загрязнителей зависят от периода их осреднения, причем с увеличением времени осреднения максимальные значения концентраций закономерно снижаются [168, 428]. Не является исключением в этом отношении и БП. В частности, на основании материалов стационарных наблюдений нами установлено, что максимальные концентрации канцерогена с 1-часовым периодом осреднения превышают суточные его показатели более чем в 4 раза, с 3-часовым — более чем в 2,5 раза, с 6-часовым — в 2 раза и с 12-часовым — в 1,5 раза. Отсюда вытекает важный в методическом отношении вывод о необходимости регламентирования продолжительности отбора проб воздуха на БП, что необходимо для получения сопоставимых результатов. Между тем практика исследования БП в атмосферном воздухе не учитывает этот фактор и продолжительность отбора проб весьма варьирует (от 1 до 24 ч) в работах разных авторов. При этом критерием продолжительности отбора проб воздуха на БП обычно служит сбор достаточного для проведения исследования количества материала.

Все сказанное может свидетельствовать о важности унификации продолжительности отбора проб воздуха на БП. Учитывая высокие кумулятивные свойства канцерогена, наиболее обоснованным следует считать определение суточных его концентраций в атмосферном воздухе. На это ориентируют и рекомендации Международного руководства по методам анализа канцерогенов в окружающей среде, учитывающие опыт проведения стационарных наблюдений в зарубежных странах [415]. Определение суточных концентраций БП позволяет также дать адекватную гигиеническую оценку состояния загрязнения атмосферы по среднесуточной его ПДК.

На современном этапе развития исследований химических канцерогенов в окружающей среде, когда во многих городах страны уже начат мониторинг БП в атмосферном воздухе, особенно актуальным становится вопрос оценки его концентраций разной длительности осреднения — от суточных до годовых.

Выполненные нами круглогодичные стационарные наблюдения за содержанием БП в атмосферном воздухе позволили установить, что максимальные суточные концентрации канцерогена выше го-

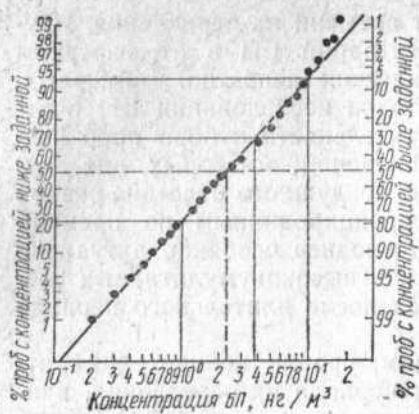


Рис. 17. Распределение концентраций БП в атмосферном воздухе в течение годового цикла (город А, стац. пункт № 2).

довых в 5—8 раз, а максимальные месячные — в 2—2,5 раза. В связи с этим и оценивать уровни содержания канцерогена в атмосферном воздухе за соответствующие периоды осреднения возможно только по дифференцированным по времени его ПДК, которые предложены нами на следующих уровнях (нг/м³): среднесуточная — 5; среднемесячная — 2 и среднегодовая — 1.

**Распределение концентраций БП в атмосферном воздухе.** Важным элементом характеристики атмосферных загрязнителей, в особенности обладающих кумулятивным эффектом, является статистическое распределе-

ние их концентраций в течение длительного времени.

В работах отечественных и зарубежных исследователей [70, 168, 428] показано, что для большинства атмосферных загрязнителей характерно распределение концентраций со сдвигом максимума частот в сторону низких концентраций, что может быть описано законом логарифмически нормального распределения.

Располагая материалами круглогодичных стационарных наблюдений за содержанием БП в воздушном бассейне крупных городов, мы попытались выяснить вопрос, соответствует ли распределение его концентраций логарифмически нормальному. Для этой цели материалы натурных исследований были подвергнуты статистической обработке с применением метода кумулятивных частот.

Значения концентраций БП и соответствующих им кумулятивных частот использованы для построения графиков на логарифмически вероятностной сетке. Распределение суточных концентраций канцерогена в атмосферном воздухе удовлетворительно аппроксимируется прямой линией (рис. 17), что свидетельствует о возможности описания его лог-нормальным законом.

Графическое выражение результатов годичных наблюдений позволяет получить такую важную характеристику загрязнения воздушного бассейна БП, как процент годового времени, в течение которого наблюдается тот или иной уровень концентраций БП в атмосферном воздухе. Например, согласно графику (см. рис. 17), концентрация БП на уровне 1 нг/м³ и выше наблюдается в течение 78 % годового времени, 5 нг/м³ и выше — 22 % годового времени и 10 нг/м³ и выше — только в 7 % годового времени.

Анализ кумулятивных кривых суточных концентраций БП в атмосферном воздухе позволил установить также, что среднегодовые его величины соответствуют приблизительно концентрациям с кумулятивной частотой, близкой к 70 %. Это означает, что до 70 %

обнаруженных концентраций канцерогена оказываются ниже его среднегодового значения, а часть (до 30 %) — выше. Следовательно, в гигиеническом отношении важно ограничить верхний уровень фактических концентраций БП с помощью суточной ПДК таким образом, чтобы при наблюдаемой в природных условиях частоте ее появления была обеспечена среднегодовая ПДК в атмосферном воздухе на уровне  $1 \text{ нг/м}^3$ .

На основании расчетов кумулятивной частоты появления концентраций БП на уровне предлагаемых среднесуточной и среднемесячной ПДК установлено, что уровень среднегодовой ПДК канцерогена может быть обеспечен при частоте появления концентрации на уровне среднесуточной ПДК ( $5 \text{ нг/м}^3$ ) в 1 % и среднемесячной ПДК ( $2 \text{ нг/м}^3$ ) — 9 %. Эти величины рекомендуются в качестве дифференцированных регламентов БП для оценки состояния загрязнения атмосферного воздуха при длительных наблюдениях.

**Гигиенические основы изучения влияния ПАУ на заболеваемость населения раком легкого.** До настоящего времени в литературе нет единого мнения о канцерогенной опасности ПАУ для человека. По оценкам МАИР [401, suppl. 4], прямые эпидемиологические доказательства канцерогенного влияния ПАУ на человека отсутствуют. В связи с этим полициклические ароматические углеводороды, в том числе БП, отнесены к категории потенциально опасных для человека веществ, канцерогенная активность которых доказана лишь в экспериментах на животных.

В то же время в литературе достаточно широко высказывается мнение о реальной blastomagenной опасности этих соединений для человека, основанное на многочисленных наблюдениях за канцерогенным действием на людей каменноугольных смол и пека, действующим началом которых являются ПАУ, а также других доказательств канцерогенного действия БП для человека [146, 265, 275, 401, vol. 3, suppl. 4, 472].

Повсеместная распространенность БП в атмосферном воздухе и то, что он является до сих пор единственным из атмосферных канцерогенов, для которого установлены гигиенические регламенты, определяют особый интерес к оценке его значимости в заболеваемости населения раком легкого и поиску количественной зависимости «доза — эффект». Несмотря на многочисленные исследования в этой области установление таких связей не выходит в основном за пределы феноменологического уровня. Это обусловлено, с одной стороны, чрезвычайной сложностью причинно-следственных взаимоотношений всего многообразия канцерогенных факторов и агентов, способных модифицировать их действие, которые участвуют в формировании онкологической заболеваемости населения, и, с другой — отсутствием адекватной количественной характеристики этих факторов для изучаемых контингентов населения. В связи с этим вопрос определения реальных азрогенных нагрузок канцерогенов на население представляет большую актуальность, а организуемый в стране мониторинг БП в атмосферном

воздухе позволяет накапливать необходимую для этого информацию.

*Определение аэрогенных нагрузок канцерогенов на население.* Этой проблеме уделяется большое внимание. Однако как не решенный в методическом отношении для общетоксических веществ этот вопрос еще более сложен для канцерогенных веществ. Во-первых, ввиду особенности биологического действия этих агентов, эффект которых значительно отодвинут во времени от экспозиции вызвавших его факторов, и, следовательно, необходимости учета их на протяжении длительного периода времени, совместимого с продолжительностью жизни человека. Во-вторых, в связи с относительно малой информацией о состоянии загрязнения атмосферного воздуха химическими канцерогенами, накопленной общегосударственной службой контроля загрязнения атмосферы и отдельными исследователями. И, наконец, в-третьих, в связи с отсутствием достаточных экспериментальных данных для определения изоэффективных доз различных канцерогенов, что является необходимым для определения их суммарной канцерогенной нагрузки.

Вопрос осложняется и тем, что большинство химических канцерогенов, в том числе ПАУ и БП, являются проканцерогенами, которые подвергаются активации в процессе метаболической биотрансформации в организме. При этом доза конечного канцерогенного метаболита, определяющая бластомогенный эффект, может не соответствовать дозе канцерогена, поступающей в организм. В связи с этим высказывается идея оценки канцерогенной нагрузки на людей, создаваемой окружающей средой, по количественному определению канцерогенов непосредственно в организме человека [146]. Однако недостаточные знания характера метаболизма атмосферных канцерогенов в организме человека и особенно кинетики этого процесса, относительно короткая продолжительность жизни канцерогенных метаболитов накладывают весьма серьезные ограничения на возможность практического использования такого пути идентификации канцерогенной нагрузки факторов окружающей среды на значительные контингенты населения. При современном уровне знаний об атмосферных канцерогенах, их распространении и механизмах действия наиболее реалистичным представляется подход, предусматривающий определение канцерогенной нагрузки по дозе этих соединений, поступающей в организм человека. На примере одного из наиболее убиквитарных атмосферных канцерогенов БП были разработаны методические подходы к определению аэрогенной нагрузки канцерогена на население [105]. Исходными для определения реальной аэрогенной нагрузки БП явились следующие положения:

1) аэрогенная доза канцерогена должна отражать суммарный уровень воздействия его на население на протяжении естественной продолжительности жизни и основываться на расчетах реальной годовой нагрузки и динамики изменения ее во времени;

2) реальная аэрогенная нагрузка канцерогена должна учитывать возможность поступления его в организм человека из раз-

личных источников, которыми для БП, в частности, являются загрязнение атмосферного воздуха, воздушной среды производственных и жилых помещений, а также продукты курения;

3) определение реальной аэрогенной нагрузки канцерогена на население должно базироваться на закономерностях пространственно-временного распределения концентраций загрязнителя в воздушной среде населенных мест.

При этом принципиально важным является дифференцированное определение составляющих компонентов суммарной аэрогенной нагрузки БП, которыми могут быть дозы канцерогена, получаемые на производстве, в условиях жилища и городской среды, а также с продуктами курения. На основе предложенной методики были рассчитаны аэрогенные дозы БП, получаемые различными контингентами городского и сельского населения.

Оказалось, что при отсутствии «специфических» профессиональных воздействий от 40 до 60 % общей годовой дозы канцерогена население может получать в условиях жилища, 16—23 % — в производственных условиях, 9—33 % — на автомагистралях, 5—7 % — на внутриквартальных территориях и 1—9 % — в зонах рекреации. При этом важно подчеркнуть, что достаточно значительная доля аэрогенной дозы канцерогена (около 60—80 %), которую население может получать из воздушной среды жилых и общественных помещений, обуславливается в первую очередь уровнем загрязнения атмосферного воздуха населенного пункта.

Для контингентов населения с повышенным уровнем воздействия БП в производственных условиях (рабочие коксохимического и нефтеперерабатывающего заводов) доза канцерогена, получаемая из воздушной среды рабочей зоны, может возрасти до 85—99 % общей годовой его дозы.

В условиях крупных городов и промышленных центров суммарная аэрогенная нагрузка БП для мужского населения определяется на 27—49 % за счет воздушных загрязнений и на 51—73 % за счет курения. В малых городах и сельской местности мужчины ингалируют с продуктами курения до 86—92 % общей дозы БП. Для женщин воздушный компонент общей аэрогенной нагрузки более значителен и составляет 80—98 % в городах и достигает 100 % в сельской местности. Характерно также, что доза БП, ингалируемая женским населением крупных городов и промышленных центров, в 4—11 раз выше, чем в сельской местности, тогда как для мужчин соответствующее превышение оказывается не более чем в 1,1—1,8 раза.

Таким образом, разработанные нами методические подходы к определению реальной аэрогенной дозы БП позволяют не только определить суммарную дозу его для различных контингентов населения, но и проанализировать ее структуру и значение составляющих компонентов.

*Изучение влияния атмосферных канцерогенов класса ПАУ на заболеваемость населения раком легкого.* Известно, что вероятность повышения заболеваемости раком легкого населения круп-

ных городов и промышленных центров может быть связана как с воздействием атмосферных загрязнений, производственных факторов, распространением курения, так и с изменением демографических показателей (например, возрастного состава населения), совершенствованием диагностики и системы учета онкобольных и др.

В связи с этим для выявления и оценки роли канцерогенных ПАУ, в том числе БП, в увеличении заболеваемости населения раком легкого необходимо подобрать сравнимые контингенты населения таким образом, чтобы при различной выраженности загрязнения атмосферного воздуха этими соединениями в местах их проживания они были максимально уравнены по другим биологическим, демографическим, социально-экономическим признакам и уровню воздействия факторов окружающей среды. Поскольку при изучении заболеваемости раком легкого используются достаточно большие выборки (сотни тысяч и миллионы человек), подобрать контингенты населения, соответствующие этим требованиям, представляется чрезвычайно сложной задачей. Вместе с тем для решения этого вопроса может быть применен ряд методических приемов, используемых в онкоэпидемиологии и гигиене, которые позволяют исключить, минимизировать или учесть при анализе влияния названных выше факторов. К ним относятся:

1. Исследование загрязненности БП и другими канцерогенными ПАУ воздушного бассейна городов и тенденций этого загрязнения в течение длительного периода времени.

2. Сравнительный анализ ретроспективных данных по состоянию загрязнения воздушного бассейна городов другими химическими (хром, никель, мышьяк, асбест) и физическими ( $\alpha$ -радионуклиды) канцерогенами, пылью и токсическими веществами.

3. Изучение распространенности и интенсивности курения среди больных раком легкого и населения с целью учета этого фактора при определении суммарной аэрогенной нагрузки БП на разные контингенты населения.

4. Изучение профессиональной структуры больных раком легкого и населения обследуемых городов и в случае существенных различий элиминирование контингентов лиц, работавших в производствах повышенного риска в отношении рака легкого (например, шахтеров железорудных шахт, рабочих коксохимических, металлургических, нефтеперерабатывающих, алюминиевых, электродных предприятий).

5. Изучение показателей, характеризующих длительность и места проживания больных раком легкого до установления диагноза, распространенность и интенсивность вредных бытовых привычек, распространенность предшествующих раку легочных заболеваний.

6. Подбор контингентов населения с равной обеспеченностью онкологической помощью.

7. Стандартизация показателей заболеваемости раком легкого для нивелирования различий возрастного-полового состава населения.



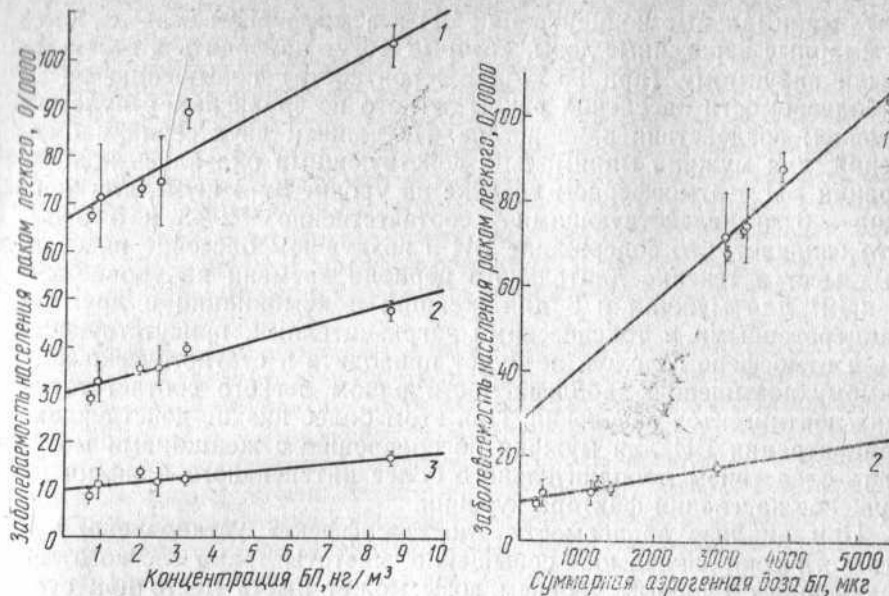


Рис. 18. Зависимость частоты рака легкого у населения от уровня загрязнения БП атмосферного воздуха:  
1 — мужчины; 2 — оба пола; 3 — женщины.

Рис. 19. Зависимость частоты рака легкого от величины суммарной аэрогенной дозы БП, получаемой населением:  
1 — мужчины; 2 — женщины.

С использованием этих приемов была изучена зависимость между уровнями аэрогенного воздействия БП и частотой рака легкого («концентрация — эффект», «доза — эффект») на двух уровнях: на первом — для населения ряда городов и сельской местности и на втором — для населения отдельных административных районов крупных городов. Корреляционная связь высокой силы между этими показателями установлена для населения пяти городов и сельской местности ( $r=0,85 \div 0,99$ ), а также для населения, проживающего в различных районах крупного промышленного города — центра черной металлургии ( $r=0,89 \div 0,99$ ), т. е. контингентов, подвергающихся воздействию канцерогена в диапазоне максимальных (7—12-кратных) различий содержания его в атмосферном воздухе. В районах крупнейшего города, не имеющего специфических промышленных источников загрязнения атмосферы БП, где загрязненность воздушного бассейна жилой зоны в течение длительного периода времени не превышала 3-кратных различий, такой связи не обнаружено.

Выявленная зависимость удовлетворительно аппроксимировалась на графиках прямыми линиями и была описана с помощью линейных уравнений регрессии (рис. 18 и 19). Расчеты, проведенные в соответствии с полученными моделями, позволили опреде-

лить минимальные концентрации БП в атмосферном воздухе и его суммарные аэрогенные дозы, которые могут приводить к статистически значимому (при 95 %-ной вероятности) повышению риска заболеваемости населения раком легкого по сравнению с нулевым уровнем воздействия канцерогена. По данным двух серий наблюдений, для мужчин минимально действующими оказались концентрации БП в атмосферном воздухе на уровне 3—4 нг/м<sup>3</sup>, для женщин — 6, а недействующими — соответственно — 2—3 и 5 нг/м<sup>3</sup>. Это означает, что содержание БП в воздушном бассейне населенных мест в течение длительного периода времени на уровне 2—3 нг/м<sup>3</sup> для мужчин и 5 для женщин в комбинации с другими канцерогенными и токсическими загрязнителями, присутствующими в атмосфере городов, не будет приводить к статистически значимому повышению заболеваемости раком легкого соответствующих контингентов населения. При этом более низкие действующие концентрации БП для мужчин по сравнению с женщинами могут быть следствием дополнительного более интенсивного влияния на мужское население фактора курения.

При анализе зависимости «доза — эффект» установлено, что статистически значимое повышение частоты рака легкого по сравнению с нулевым уровнем дозы может иметь место при суммарной нагрузке канцерогена, получаемой населением в течение жизни с воздушными загрязнениями и продуктами курения на уровне 2,5 мг для мужчин и 1,5—2,0 мг для женщин; в качестве недействующих определены дозы соответственно в 2,0 и 1,0 мг. При этом недействующие по эпидемиологическому показателю дозы БП оказались в 2 раза выше соответствующей экспериментальной дозы, уменьшенной на 10-кратный коэффициент запаса и использованной для обоснования его ПДК в атмосферном воздухе на уровне 1,0 нг/м<sup>3</sup>. Таким образом, на основании изучения зависимостей «концентрация — эффект» и «доза — эффект» в природных условиях показана безопасность по эпидемиологическому показателю ПДК БП, рекомендуемой в качестве среднегодового регламента.

В заключение рассмотрим основные направления исследований, развитие которых может способствовать выявлению количественной зависимости между воздействием атмосферных канцерогенов и частотой рака легкого у населения и разработке на этой основе эффективных мер его первичной профилактики.

К числу важнейших работ в этом направлении следует отнести организацию мониторинга за состоянием загрязнения воздушного бассейна населенных мест канцерогенными веществами как основы для определения их реальных нагрузок на различные контингенты населения. Приоритетными для включения в систему мониторинга следует считать наиболее распространенные и активные в канцерогенном отношении загрязнители атмосферного воздуха — ПАУ, в том числе БП, мышьяк, асбест, хром, никель, нитрозамины и др. Особенно актуальны такие исследования в крупных городах и промышленных центрах черной и цветной металлургии, коксохи-

мии, горнодобывающей, нефтеперерабатывающей и нефтехимической промышленности. Для разработки вопросов определения и оценки реальной аэрогенной нагрузки канцерогенов на население необходима активизация работ в двух направлениях. С одной стороны, это накопление информации о составляющих суммарной канцерогенной нагрузки на население — загрязнении канцерогенами воздушной среды жилых помещений, рабочей зоны производственных помещений и городской среды и, с другой — экспериментальное обоснование изоэффективных доз химических канцерогенов, наиболее распространенных в атмосфере населенных мест и определяющих суммарную аэрогенную нагрузку на население.

Главным и наиболее сложным аспектом гигиенического мониторинга атмосферных канцерогенов остается выявление их влияния на онкологическую заболеваемость населения, разработка методологии установления количественной зависимости между реальными аэрогенными нагрузками их на население и частотой рака легкого и других форм злокачественных новообразований.

Значительно усилено должно быть внимание и к вопросам регламентирования канцерогенов. Наряду с дальнейшим совершенствованием теоретических основ и методических приемов регламентирования канцерогенов необходимо расширить работы по его практической реализации — установлению ПДК в атмосферном воздухе для наиболее активных представителей ПАУ, нитрозаминов; апробации возможного бластомогенного эффекта ПДК, установленных по токсикологическому признаку, для веществ, канцерогенность которых доказана для человека (например, мышьяка, хрома, никеля, др.).

Большое внимание должно уделяться и практическому аспекту проблемы — разработке и гигиенической оценке эффективности мероприятий по охране атмосферного воздуха от загрязнения канцерогенными веществами. Осуществление таких мер особенно актуально в тех отраслях производственной деятельности, которые связаны со значительным поступлением канцерогенов в атмосферный воздух — на предприятиях черной и цветной металлургии, коксохимической, нефтеперерабатывающей и нефтехимической промышленности, объектах теплоэнергетики, на автотранспорте и т. д.

Развитие исследований в этих направлениях должно способствовать охране атмосферного воздуха населенных мест от загрязнения химическими канцерогенами как эффективному средству профилактики злокачественных новообразований, которые наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями определяют состояние здоровья населения.

## БИОТЕСТИРОВАНИЕ КАНЦЕРОГЕНОВ

Актуальность борьбы с канцерогенными факторами окружающей среды не вызывает сомнений. Система подобных мероприятий важна как для охраны окружающей среды в целом (т. е. сохранения природных биоценологических сообществ), так и для защиты от бластомогенных воздействий отдельных представителей биоты.

В свете приведенных в книге соображений основная задача первичной профилактики опухолей и опухолеродных воздействий — выявление, идентификация, мониторинг и устранение канцерогенов окружающей среды. При этом ключевой проблемой является биотестирование канцерогенов. Следует отметить, что канцерогены, как и другие химические вещества, могут оказывать разнообразное действие на окружающую среду. Однако наше внимание должно быть сконцентрировано на их биологическом эффекте. Он также широк, учитывая значительное разнообразие канцерогенов, и может носить специфический и неспецифический характер, в различной степени связанный с опухолеродным действием. Все эти вопросы необходимо учитывать при разработке методов биотестирования канцерогенов.

### Современные методы биотестирования химических канцерогенов

Главной проблемой биотестирования является максимальная адекватность применяемых систем к реальным условиям экспозиции человека к факторам окружающей среды. И действительно, в этой системе был выявлен ряд соединений, обладающих канцерогенной активностью. В установлении этого факта важную роль сыграли эпидемиологические факторы, с которыми человек сталкивается в производственных условиях. Это прежде всего профессиональные вредности (например, асбест, винилхлорид, подземная добыча гематита, очистка никеля и т. д.). С помощью наблюдений над людьми был выявлен канцерогенный риск лекарственных препаратов (хлорнафазин, диэтилстильбестрол, азатиоприн). Вместе с тем необходимо отметить, что если контакт человека с производственными факторами и медицинскими препаратами часто совершается в силу профессиональной и иной дея-

тельности, то имеется группа факторов, действию которых человек подвергает себя добровольно. Это так называемые вредные привычки. Широко известен высокий канцерогенный риск курения табака, жевания наса и бетеля, злоупотребления алкогольными напитками. Важную информацию о канцерогенной вредности тех или иных факторов среды может представить анализ мировых катаклизмов, последствий ядерных взрывов, разработки и применения химического оружия. Например, отмечено учащение опухолей у американских солдат и вьетнамского населения в результате применения во время войны во Вьетнаме «оранжевого агента», содержащего канцерогенный тетрахлорбензодиоксин. Понятна противоестественность постановки вопроса экспериментального изучения действия канцерогенов на человека, хотя из истории II мировой войны известны примеры попыток перевивок опухолей и изучения действия канцерогенов на человека в нацистских лагерях смерти.

Основным методом биотестирования канцерогенов до последнего времени являлись испытания канцерогенной активности химических веществ в экспериментах на животных. Учитывая широкое использование этих методов и их значимость, МАИР сформулировало ряд требований к проведению подобных испытаний [401, suppl. 2]. В нашей стране изданы методические рекомендации по исследованию канцерогенных свойств химических веществ и биологических продуктов в хронических опытах на животных [137].

Каковы же основные требования к проведению опытов по биотестированию на животных? Прежде всего возникает вопрос выбора объекта. Как указывалось выше, наибольшая адекватность объекта человеку является основным условием. Принимаются при этом во внимание такие параметры, как чувствительность к канцерогенам, фармакокинетика и метаболизм исследуемого агента, а также длительность жизни животных, частота спонтанных опухолей (желательно более низкая), устойчивость к инфекциям и другим интеркуррентным заболеваниям, а также возможность применения разнообразных и адекватных путей введения. Безусловно, очень важным является экономичность используемого объекта. Следует учитывать, что ни один из этих показателей не является абсолютным и определяющим, а выбор зависит от их совокупности и вида канцерогена. На основании перечисленных требований рассмотрим некоторые из биологических объектов, на которых испытывались канцерогенные соединения. Необходимо отметить, что не обнаружено резистентных к возникновению опухолей животных. Однако чувствительность к действию канцерогенов и органотропность значительно варьируют.

Если рассматривать эти объекты в процессе эволюции, то начать следует с беспозвоночных. Многих из них (планарии, губки, насекомые) пытались адаптировать для биотестирования канцерогенов. Среди беспозвоночных лишь моллюски оказались наиболее удобными объектами. Была показана их чувствительность к канцерогенному действию ПАУ [425] и нитрозаминов [255]. Преиму-

ществами моллюсков является короткий латентный период возникновения опухолей, возможность тестирования канцерогенов водной среды и водорастворимых соединений, простота и экономичность содержания. Вместе с тем их недостаточная изученность и отсутствие данных о чувствительности к широкому спектру канцерогенов пока не позволяют использовать беспозвоночных в опытах по тестированию.

Значительно более перспективный объект биотестирования — рыбы. Чрезвычайно чувствительным видом является радужная форель, на которой использовано действие по крайней мере 11 химических канцерогенов различной структуры [385]. Однако необходимость создания порой довольно сложных условий по содержанию этих относительно дорогостоящих рыб в стандартных лабораториях и длительный латентный период развития опухолей не дают возможности использовать их для испытаний канцерогенности в широких масштабах. Поэтому большинство опытов проведено на аквариумных рыбах. К настоящему времени на них испытано действие всех основных групп канцерогенов. В лаборатории химических канцерогенных агентов НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова Минздрава СССР в 1968—1983 гг. было испытано более 40 химических соединений и рекомендовано использовать данио-рерио и гуппи в качестве объектов, обладающих наиболее высокой чувствительностью к канцерогенным агентам [176]. Этих рыб характеризует чрезвычайно короткий латентный период развития опухолей (4—16 недель) и высокая частота новообразований, сходных по структуре и локализации с опухолями млекопитающих. Недостатками этих моделей является сложность аппликации нерастворимых в воде соединений.

Другим объектом, чувствительность которого к канцерогенам в последние годы достаточно хорошо известна [252, 419], являются бесхвостые амфибии, в частности травяные и шпорцевые лягушки. Они, как и аквариумные рыбы, оказались высокочувствительными к действию широкого спектра канцерогенов. Новообразования возникают сравнительно быстро (5—20 недель) и локализируются в различных органах. Для содержания этих животных необходимы особые условия, которые есть не во всех онкологических лабораториях, а также требуются специальные знания персоналом биологии амфибий. Поэтому использование земноводных для испытаний химических веществ на канцерогенность пока не получило широкого распространения.

Рептилий обычно не используют для биотестирования. Среди птиц наибольший интерес вызывают волнистые попугайчики, у которых получены опухоли печени, мочевого пузыря и почек при действии НА, афлатоксина и 2-ацетиламинофлуорена [509], что указывает на перспективность изучения этого объекта.

Вполне очевидно, что наиболее близки к человеку млекопитающие. Казалось бы, идеальной экспериментальной моделью могли бы явиться обезьяны. Однако, даже не учитывая высокую стоимость проведения экспериментов на приматах, следует указать на

значительные различия в метаболизме канцерогенов и канцерогенном эффекте у обезьян и человека. Так, результаты многочисленных исследований на нечеловекообразных приматах [291] показали, что они резистентны к действию ПАУ, ароматических аминов и аминокислот. При испытании НС канцерогенный эффект не обнаружен в опытах с нитрозодиметиламином. Такие лекарственные препараты, как мелфолан, азатиоприн и циклофосфамид, обладающие канцерогенным действием на человека, опухолей у обезьян не вызывали.

Опыты на собаках выявили их высокую чувствительность к действию различных канцерогенов, прежде всего ароматических аминокислот, при этом, как и у человека, возникали опухоли мочевого пузыря. Целесообразно применение генетически однородных собак породы «Бигл». Наиболее часто при биотестировании на канцерогенность используют грызунов. Кролики и морские свинки не являются удобным объектом для проведения испытаний вследствие различий в метаболизме и резистентности к некоторым группам канцерогенов из-за сравнительно длительного латентного периода развития опухолей. Хомяки чувствительны к различным видам канцерогенов, но более всего подходят для испытания соединений, поступающих через респираторный тракт, поскольку отличаются высокой частотой индуцированных опухолей дыхательной системы. Технически удобно изучение химических веществ при введении их в защечный мешок. Что касается крыс и мышей, то оба эти вида животных применяются наиболее широко, хотя и отличаются по своей реакции на канцерогенные воздействия. Так, мыши весьма чувствительны к индукции опухолей печени и кожи, тогда как в опытах на крысах легче удается воспроизведение опухоли молочной железы, желудочно-кишечного тракта, почек и соединительнотканых сарком. Онкоспецифическая чувствительность зависит и от линейных особенностей животных. Например, мыши линии А чувствительны к индукции опухолей легких, а линии АКР — новообразований кровяной системы.

Крысы Спрейг-Доули характеризуются высоким «выходом» опухолей молочной железы, а коричневые норвежские — опухолей мочевого пузыря. Вместе с тем высокая чувствительность к индуцированным новообразованиям часто сочетается с высоким спонтанным опухолевым фоном, что требует осторожного подхода к выбору линии.

К настоящему времени в опытах по испытанию канцерогенности рекомендуется использовать два вида животных, одним из которых обязательно должны быть крысы или мыши. В качестве второго вида можно использовать других млекопитающих или рыб и амфибий.

Поскольку чувствительность мышей зависит и от пола животных, то необходимо в опытах по тестированию применять животных обоего пола.

Возрастной фактор играет большую роль в реакции на канцерогены. В ряде работ показана высокая онкоспецифическая чув-

ствительность новорожденных животных [264], однако следует учитывать, что у новорожденных еще не полностью сформированы ферментные системы, осуществляющие метаболизм канцерогенов. Поэтому при тестировании в хронических опытах обычно применяют 8—12-недельных животных.

Важную роль играет стандартизация условий содержания животных. Имеются многочисленные сведения о том, что чувствительность к канцерогенам зависит от состава диеты. При этом следует принимать во внимание два обстоятельства: во-первых, в диете могут находиться канцерогенные соединения (например, нитрозамины или их предшественники), во-вторых, ряд агентов, способствующих развитию опухолей и модифицирующих канцерогенез. Кроме того, выход опухолей определяется, как известно, общей калорийностью диеты, содержанием жиров, белков, углеводов и витаминов. Другой влияющий на канцерогенез фактор — микробный статус, о роли которого (в частности, для метаболической активации) имеются многочисленные данные [181, 195]. Желательно также применять меры по стандартизации освещения и микроклимата в целом.

Следующий принципиальный аспект биотестирования — выбор пути введения вещества [264]. Основным требованием здесь также является адекватность избранного способа условиям экспозиции человека к исследуемому агенту. С этой точки зрения перспективными представляются опыты с животными, помещаемыми непосредственно в те же условия, при которых происходит воздействие на человека (например, в производственных цехах). Последнее не всегда возможно и, кроме того, не позволяет создать условия научной стандартизации и количественного учета уровня экспозиции.

В лабораториях применяют различные методы введения: пероральный, парентеральный, накожный и др. [264]. При выборе метода введения наряду с адекватностью учитывают физико-химические свойства веществ (агрегатное состояние, растворимость) и особенности фармакокинетики. Учитываются также возможность регистрации дозировки, технические и экономические затраты, загрязнение среды и требования техники безопасности. Наиболее часто используется пероральный метод введения. В большинстве случаев он является адекватным условиям попадания различных веществ в организм человека, что наблюдается при экспозиции к агентам, содержащимся в воздухе, воде, пищевых продуктах, и некоторым лекарственным препаратам. При этом методе обычно используется внутрижелудочное зондирование, введение с кормом и с питьевой водой. Зондирование обеспечивает точную индивидуальную дозировку, однако требует технической подготовки и может привести к различным осложнениям. Введение с кормом и питьевой водой, хотя и не дает четкого представления о дозе вводимого препарата, но обеспечивает условия постоянной экспозиции и отличается простотой и экономичностью. При пероральном введении надо учитывать, что некоторые соединения могут не всасы-



ваться через желудочно-кишечный тракт, в этих случаях необходимы предварительные фармакокинетические исследования.

Парентеральные методы включают внутримышечные, внутривенные, подкожные и другие инъекции, введение непосредственно в полости и полые органы. Чаще всего используют подкожный метод, обеспечивающий как депонирование вещества на месте введения и длительный контакт с тканями, так и всасывание и распространение по всему организму. Этот метод позволяет учитывать точно дозированное воздействие с регистрацией местного и общего эффекта. Следует отметить, что при подкожном введении ряда химических инертных веществ наблюдается развитие сарком на месте инъекции. Внутримышечное введение не обладает большими преимуществами перед подкожным и поэтому применяется сравнительно редко (обычно при испытании минеральных соединений). Внутривенная аппликация требует определенного технического навыка и чревата осложнениями. Данный метод, как и ряд других парентеральных способов, используется в случаях, когда необходим адекватный путь введения, например, при испытании лекарственных препаратов. Ингаляционный метод предполагает использование специальной аппаратуры и связан с риском для персонала. Он применяется либо в случае, когда другие методы невозможны (испытание газообразных соединений), либо при необходимости изучения канцерогенности веществ, загрязняющих производственную атмосферу. При возможности вместо ингаляции целесообразно применять интратрахеальный метод, технически относительно более простой и менее опасный для персонала. Для соединений резорбтивного действия не обязательно применять ингаляцию и интратрахеальный метод. Так, было показано, что использование этих способов аппликации при тестировании бензидина дает такие же результаты, как при применении подкожных инъекций [73].

Из других способов введения следует упомянуть о применявшемся методе имплантации пиллюль в мочевой пузырь мышцей. Этот метод требует технического навыка и может приводить к ложно-положительным результатам [36]. Для ряда соединений с учетом специфики выбранных биологических объектов желательнее использовать особые условия экспозиции. Например, при использовании гидробионтов наиболее оптимальным оказался метод иммерсии, т. е. растворение тестируемых соединений в среде обитания животных [176]. Он объединяет преимущество других способов аппликации и моделирует одновременно ингаляционный, накожный и пероральный пути поступления, обеспечивает постоянную экспозицию к тестируемому агенту. При исследовании асбеста наилучшие результаты получены при внутривенном введении, которое дает возможность регистрировать появление мезотелиом — опухолей, наблюдаемых у людей при работе с асбестом. Учитывая преимущества и недостатки различных методов, необходимо использовать два пути введения, один из них, как правило, пероральный.

Важным фактором при оценке канцерогенности является доза применяемого вещества. С точки зрения адекватности, казалось бы, правильно применять те же дозы, с которыми сталкивается обычно человек. Однако при этом частота опухолей может оказаться невысокой и ее невозможно будет статистически оценить. Известно, что канцерогенный эффект определяется соотношением дозы и времени экспозиции: чем выше доза, тем выше «выход» опухолей и короче латентный период их развития. При тестировании используют максимальные дозы канцерогенов, которые не должны укорачивать существенно продолжительность жизни животных и не вызывать явных токсических реакций. Определение МПД описано в руководствах [137]. Использование МПД позволяет выявить в ограниченной группе животных соединения, обладающие даже слабой канцерогенной активностью. В то же время оно имеет ряд недостатков при тестировании: слишком большие дозы вызывают перегрузку метаболических систем и могут приводить к изменению фармакокинетики тестируемых агентов. Как известно, канцерогенез, вызванный некоторыми соединениями (например,  $CCl_4$ ), обусловлен в значительной степени их токсичностью — повреждающим эффектом, стимулирующим регенерацию и увеличивающим чувствительность клеток к возможным эндогенным канцерогенам. Для таких соединений использование доз, адекватных этим дозам у человека и не обладающих значительным токсическим эффектом, может оказаться неопасным, неканцерогенным, а применение МПД привести к ложноположительным результатам. Для того чтобы избежать подобных последствий, рекомендуется диапазон доз, верхняя из которых может быть МПД, а одна из последующих адекватной дозой. Это важно для тестирования лекарственных препаратов. Применение нескольких доз позволяет оценить связь «доза — эффект», что важно как для определения канцерогенности, так и для экстраполяции полученных результатов на человека.

Опыт экспериментальной онкологии свидетельствует, что при однократном введении специфический эффект оказывают только **сильные канцерогены**. Учитывая, что большинство соединений не обладает выраженными канцерогенными свойствами и не может действовать на человека длительное время, целесообразно введение тестируемых агентов в дробных дозах. Интервал между дозами выбирается из расчета необходимости обеспечения максимально длительного контакта с тканями без повреждения. Именно поэтому введение с кормом или питьевой водой производится ежедневно, подкожные инъекции — один раз в неделю, а смазывание — 2—3 раза в неделю.

Продолжительность введения диктуется необходимостью аппликации максимальной суммарной дозы, учитывая соотношения «доза — эффект». Однако вряд ли целесообразно вводить вещество в течение всей жизни животных, принимая во внимание сроки латентного периода. Обычно в опытах на грызунах достаточно применения тестируемого соединения в течение двух лет.

Наблюдения за подопытными животными обычно ведутся до естественной гибели. Правда, в последние сроки у животных нарастает частота спонтанных опухолей, что затрудняет оценку результатов. Некоторые исследователи предлагают ограничить продолжительность опытов (например, для крыс 24 месяцами). Количество животных в опытах определяется возможностями статистической регистрации опухолей и экономическими факторами. Для выявления по крайней мере 5 %-ной частоты опухолей в опыт обычно берут 100 животных, равно разделенных по полу для каждой дозы и метода введения.

Каким должен быть контроль для описанных подопытных групп? На первый взгляд, достаточно в качестве контроля интактных животных. Однако поскольку вещества, как правило, вводят в виде растворов (эмульсий, суспензий), целесообразно использовать группу животных, получающих только растворитель. Раньше в качестве интактного контроля использовался «общий» или даже «литературный» контроль. Считалось, что достаточно иметь сведения о частоте опухолей у интактных животных за последние годы (5—10 лет) или же пользоваться сведениями о частоте опухолей, регулярно публикуемых в научных журналах. Однако многочисленные исследования показали, что спонтанная частота опухолей подвержена значительным колебаниям, даже при содержании животных в одной и той же лаборатории в стандартных условиях [439]. В настоящее время считается необходимым обеспечение опытов одновременным контролем. Количество животных в контрольных группах для проведения корректного статистического анализа должно превышать число животных в опыте (особенно, если одновременно изучается несколько веществ) по крайней мере в 2 раза. При формировании групп животных в опыте и контроле необходимо соблюдать принципы рандомизации.

Правильная постановка эксперимента облегчает обработку полученных результатов. При этом важна своевременная регистрация новообразований кожных покровов и видимых слизистых оболочек и фиксация внимания на некоторых клинических признаках проявления опухолевого роста во внутренних органах (увеличение объема живота, внутренних органов, конечностей, кахексия, гематурия, парезы и параличи и т. д.). Чрезвычайно значим тщательный патоморфологический контроль всех органов, что требует специальной подготовки персонала. Для статистической обработки результатов используются различные методы, учитывающие частоту, сроки появления опухолей, их локализацию, гистологическую структуру и связь с гибелью животных. Сравнение касается соотношения этих показателей в подопытных и контрольных группах, а также между различными подопытными группами. Наибольшую популярность за последнее время приобрел метод Peto [401, suppl. 2], требующий отдельной оценки для каждого типа опухолей в зависимости от связи развившейся опухоли со смертью животных. Такой подход, правильный с математической точки зрения, не всегда дает полное представление о канцерогенной ак-

тивности препарата. Важно наряду с анализом частоты опухолей различных локализаций учитывать показатели суммарной частоты опухолей, а также регистрировать случаи, когда тестируемое соединение вызывает снижение частоты опухолей по сравнению с контролем [491].

Критерии оценки канцерогенности тестируемых препаратов изложены в публикациях МАИР [401, suppl. 4]. Канцерогенным признается вещество, если оно увеличивает по сравнению с контролем частоту злокачественных опухолей у различных видов или линий животных, или в нескольких экспериментах с различными дозами или путями введения веществ. Следует также учитывать появление опухолей необычной локализации или морфологии либо с очень коротким периодом развития. В отечественной литературе при оценке канцерогенности принято учитывать не только злокачественные, но и доброкачественные опухоли, могущие подвергаться малигнизации. Некоторые исследователи [439] возражают против такого подхода из-за значительных колебаний частоты спонтанных опухолей среди доброкачественных новообразований эндокринных и эндокриннозависимых органов, что затрудняет сопоставление количества их в контрольных и подопытных группах. Следует отметить, что некоторые виды опухолей, практически не встречающиеся в контроле, могут указывать на наличие возможных канцерогенных свойств даже тогда, когда их количество недостаточно для статистического анализа. Примером являются опухоли цымбаловых желез у крыс. Обнаружение даже единичных таких новообразований может свидетельствовать о канцерогенных свойствах испытуемых веществ или о наличии в них канцерогенных примесей.

Регистрация канцерогенного эффекта факторов среды может быть основана на анализе частоты так называемых спонтанных новообразований у диких и домашних животных. Так, учащение случаев развития опухолей мочевого пузыря у крупного рогатого скота привело к открытию канцерогенных свойств папоротника и углубленному изучению его действия [173, 469].

Заключая раздел, касающийся оценки канцерогенности в хронических экспериментах, следует отметить, что несмотря на высокую значимость результатов подобные опыты не могут целиком решить проблему выявления канцерогенов в окружающей среде.

Это связано с тем, что количество химических соединений, с которыми сталкивается человек, исчисляется сотнями тысяч и ежегодно увеличивается на десятки тысяч наименований. Даже при условии, что все страны мира объединят и скоординируют свои усилия по тестированию этих соединений в хронических опытах на животных, изучить все вещества не представится возможным. Наряду с экономическими трудностями проведения такой программы опыты по классической схеме тестирования требуют длительного времени. Поэтому перед онкологами встала проблема разработки быстрых и чувствительных тестов на канцерогенность. Значительные успехи здесь были достигнуты при использовании неко-

торых низших позвоночных благодаря обнаруженному у этих объектов свойству индукции опухолей в чрезвычайно короткие сроки. Эти методы было предложено называть «быстрыми прямыми тестами на канцерогенность» [253].

Другой путь быстрого выявления потенциальных канцерогенов — изучение ранних реакций при канцерогенезе. Самое раннее проявление действия канцерогена, как и любого химического вещества, — токсический эффект. Однако несмотря на отдельные обнадеживающие сообщения достаточной корреляции между токсичностью и канцерогенностью обнаружить не удалось.

Ряд интересных тестов основан на ранних морфологических изменениях. Так, при действии канцерогенных ПАУ обнаружена атрофия сальных желез. Исследованиями советской школы онкологов было показано, что процесс канцерогенеза состоит из ряда морфологически уловимых стадий, включающих диффузную и очаговую гиперплазию, доброкачественные и злокачественные опухоли. Изучение специфичности действия канцерогенов целесообразно проводить, исследуя ранние стадии, прежде всего гиперплазию. Известно, что практически все канцерогены стимулируют пролиферацию клеток — мишеней. На этом основаны тесты на гиперплазию различных тканей с использованием разнообразных объектов. Установлено, что ПАУ и нитрозамины при нанесении на кожу тритонов способны через короткое время (несколько дней) вызывать гиперплазию эпителия. Другой тест основан на индукции гиперплазии эпителия мочевого пузыря при действии канцерогенов различных групп, прежде всего ароматических аминов. С помощью гистоауторадиографического метода удалось уже в течение первых двух дней наблюдать процесс гиперплазии [429].

В последнее время показано, что пролиферирующие ткани более чувствительны к канцерогенам. Введение канцерогенов животным после частичной гепатэктомии выявило сокращение периода возникновения опухолей печени. Пролиферация может стимулировать выход опухолей и как провоцирующий фактор. На этом феномене основаны тесты с частичной гепатэктомией после нанесения канцерогена [365].

Важные данные в отношении скрининговых методов получены с помощью биохимических проб [194]. Прежде всего следует сказать об изменении активности различных ферментов органов-мишеней. Было показано извращение изоэнзимов пепсиногена-пепсина в желудке крыс при действии канцерогенов в ранние сроки (до наступления морфологических проявлений опухолевого роста). Предложено использовать эти ферментные изменения в качестве маркеров опухолевой трансформации [545]. В ряде случаев с помощью таких тестов удалось предсказать канцерогенные свойства у пестицидов.

Аналогично биохимическим исследованиям изменения ферментов при канцерогенезе были выявлены гистохимическими методами. Перспективно также использование иммунологических тестов, прежде всего выявление  $\alpha$ -фетапротейна при гепатоканцерогенезе.

Несмотря на значительные совпадения ранних изменений энзимов с колебаниями их уровней в опухолях, следует признать, что последние работы свидетельствуют скорее о неспецифическом характере обнаруженных явлений. Так, однотипные изменения ферментативной активности дают в одном и том же органе канцерогены с различной тропностью.

Изучение системных нарушений, вызванных канцерогенами в организме в ранние сроки после аппликации, показало, что бластомогенные агенты вызывают изменения реактивности тканей, причем это выражается в двух типах реакций: падении реактивности и стимуляции пролиферации. Подобные изменения способствуют отбору опухолевого клона. На основе этих теоретических предположений была предложена серия простых тестов для определения воспалительной реактивности тканей после воздействия различных химических канцерогенов и найдена высокая корреляция между угнетением реактивности и бластомогенным потенциалом испытуемых веществ. Более того, в результате проведенной работы удалось прогнозировать канцерогенное действие аминотриазола, что было подтверждено хроническими опытами на животных [200]. Кроме того, установлено, что канцерогены самых различных групп индуцируют нарушения гормонального баланса в организме вследствие изменения порога чувствительности гипоталамуса к регулирующим сигналам [4]. Изучение подобного явления может привести к разработке ценных методов скрининга. Многими исследователями отмечено иммунодепрессивное действие канцерогенов, которое частично обусловлено и их опосредованным эффектом на эндокринную систему. Однако пока значительной специфичности в подобном методе выявить не удалось в связи с тем, что не все иммунодепрессанты являются канцерогенными.

Рассматривая системные изменения, следует учитывать и такой важный и малоисследованный пока элемент бластомогенеза, как влияние канцерогенов на нервную систему. Показано, что канцерогены влияют на медиаторную активность, а нейромедиаторы модифицируют канцерогенез [383]. Изучение подобных изменений в будущем даст материал для разработки новых тестов, основанных на данном феномене.

Важным достижением экспериментальной онкологии явилось создание моделей, в которых стало возможным тестирование канцерогенов и изучение канцерогенеза *in vitro*. Для этих целей применялись различные органые культуры животных, например мочевого пузыря, в которых можно обнаружить те же специфические морфологические изменения, включая и инвазивность [36], что и у человека. В последнее время для этого используют и органые культуры человека, например культуры поджелудочной железы [471].

Новым явилось направление работ, связанных с получением опухолей во фрагментах тканей человека, пересаженных иммунодефицитным мышам. Таким путем удалось получить рак в бронхе, трансплантированном «голым» мышам. Использование органных

культур для биотестирования является перспективным, но не приобрело пока широкого распространения вследствие ряда технических трудностей. На этих культурах наряду с регистрацией непосредственно опухолевого роста можно выявлять и предопухолевые изменения. Так, в органных культурах мочевого пузыря крыс удалось обнаружить гиперпластические изменения эпителия при действии различных веществ, что позволит в будущем использовать этот метод для отбора канцерогенов [94]. Большой цикл работ по изучению чувствительности различных органных культур, в том числе и эмбриональных культур легких, проведен сотрудниками ВОНЦ АМН СССР [270]. Наряду с органными культурами широко распространено использование клеточных и тканевых культур, которые в методическом плане более просты, краткосрочны и легче поддаются стандартизации. В этих моделях основным регистрируемым феноменом является трансформация. Как ранний показатель ее можно использовать для скрининга. Здесь следует указать на несколько основных используемых систем: культуры клеток новорожденных хомячков, фибробласты мышей и крыс, эмбриональные клетки печени крыс и т. п. Во многих случаях в опытах по трансформации удается получить положительный ответ, когда пробы на мутагенность оказываются отрицательными, например обнаруженный трансформирующий эффект у гексаформамида. Наиболее перспективным является использование культур клеток, тканей и органов, которые могут служить мишенями для канцерогенов. Это поможет ответить на вопрос не только о качественных аспектах, но и об органотропности и видовой специфичности испытуемых веществ. В этих системах могут быть использованы также дефинитивные клетки человека.

Перечисленные выше модели регистрации канцерогенеза *in vitro*, хотя и обладают возможностью выявлять специфический эффект канцерогенов быстрее, чем в хронических опытах, но они лишены универсальной чувствительности как целостный организм из-за отсутствия интегральных, метаболизирующих систем, играющих важную роль в развитии опухолей. Кроме того, эти модели, как правило, не представляют возможности количественного учета канцерогенного эффекта и порой трудно воспроизводимы.

Наиболее широкое применение для быстрого выявления канцерогенов получили тесты, основанные на регистрациях некоторых биологических эффектов, коррелирующих с канцерогенезом. Среди них наибольшее распространение получили пробы на мутагенность. Это связано с представлениями о том, что в основе развития большинства опухолей, индуцированных канцерогенами (по крайней мере на стадии инициации), лежит генотоксический эффект, под которым понимают повреждения наследственного аппарата клетки, выражающиеся в мутациях. Установлена высокая корреляция между мутагенными и канцерогенными свойствами химических опухолеродных факторов. Подобные тесты надежны, относительно нетрудоемки и в короткие сроки могут дать ответ

о мутагенности соединения. Надежность мутагенных тестов была резко повышена благодаря исследованиям, показавшим необходимость метаболической активации канцерогенных веществ [452]. Как известно, большое количество опухолеродных веществ является лишь проканцерогенами и приобретает способность взаимодействовать с клеточными макромолекулами (ДНК, РНК, белками) лишь после метаболической активации. В результате этой биотрансформации образуются высокореактивные промежуточные или конечные электрофильные продукты. Для метаболической активации *in vitro* наиболее часто используют постмитохондриальный супернатант гомогената печени, полученный при центрифугировании в режиме 9000 g (фракция S<sub>9</sub>). Эта фракция содержит цитохром Р-450, зависимые и независимые монооксигеназы, эпоксидгидразы, глюкуронилтрансферазы, азо- и нитроредуктазы, амидазы, эстеразы. Указанную фракцию получают из печени и из других органов, являющихся мишенями для канцерогенов, таких, как почки, легкие. Возможность использования фракции S<sub>9</sub>, полученной из печени рыб и амфибий, была показана работами НИИ онкологии [254]. В последнее время для приближения метаболических реакций, протекающих *in vitro*, к условиям *in vivo* в ряде мутагенных тестов применяют интактные гепатоциты и клетки других органов, в том числе и человека. Наиболее адекватные для экстраполяции результаты получают при использовании систем, опосредованных организмом реципиента, т. е. метаболической активацией *in vivo*. В этом случае тестируемые микроорганизмы (бактерии, дрожжи, грибы) вводят животным внутривенно, а перорально, внутривенно или подкожно — испытуемое химическое соединение. Биотрансформация тестируемых агентов происходит в условиях целого организма и образующиеся активные метаболиты могут вызвать мутагенный эффект у инокулированных организмов — тестеров.

В основе современных тестов на мутагенность, адаптированных для выявления канцерогенов окружающей среды, лежит регистрация межгенных и внутригенных изменений. Указанные типы мутаций удается наблюдать при использовании в качестве индикаторных организмов плодовой мушки *Drosophila*, клеток млекопитающих (культуры клеток китайского хомячка V<sub>79</sub>, клетки мышинной лимфомы), бактерии *S. typhimurium*, дрожжей *S. cerevisiae* и т. д. Наиболее разработанным и широко применяемым методом отбора канцерогенов по их мутагенности является проба на бактериях *S. typhimurium* (тест Эймса) [293]. У последних можно регистрировать как прямые, так и обратные мутации, характеризующиеся возвратом к дикому или исходному фенотипу. Сконструированы специальные штаммы бактерий, содержащие ряд мутаций. Существуют различные варианты бактериальных тестов — тест на твердом агаре, жидкостно-инкубационная проба, система, опосредованная организмом реципиента, флюктуационный тест, позволяющие улавливать образующиеся конечные и промежуточные метаболиты, реагирующие с ДНК бактериальной клетки.



С помощью мутагенных тестов в лабораториях Западной Европы, США, Японии на *S. typhimurium* было испытано более 5000 химических веществ, в том числе соединения, канцерогенность которых установлена на животных.

Важным преимуществом мутагенных проб является возможность выразить количественно ряд основных показателей, характеризующих надежность бактериальных мутагенных тестов: чувствительность, специфичность и предсказуемость. Под чувствительностью мутагенных проб понимают их способность идентифицировать канцерогены как мутагены. Возможность отличать канцерогены от соединений, не являющихся таковыми, характеризует специфичность. Наиболее важным показателем с практической точки зрения является индекс предсказуемости, т. е. способность метода предугадать канцерогенные свойства у выявленных мутагенов.

Несмотря на явные преимущества бактериальных мутагенных тестов недостатком их является наличие ложноположительных и главным образом ложноотрицательных результатов, причины которых скрыты как в общих, так и в молекулярных механизмах мутагенеза и канцерогенеза. Безусловно, что последний более сложное биологическое явление, чем мутагенез. Мутации, приводящие при недостаточности репаративных систем к появлению злокачественных клеток, — лишь начальное звено канцерогенеза — инициация. Другая важная ступень этого процесса — промоция. Кроме того, не исключены эпигеномное действие канцерогенов и связывание их метаболитов с белками и РНК. С другой стороны, ряд особенностей, безусловно, отличает бактериальную клетку от организма млекопитающих (структура мембран, характеристика обмена веществ, нейрогуморальные влияния и т. д.). Исходя из этих общих соображений целесообразно объяснить наличие ложноотрицательных результатов при тестировании на мутагенность, во-первых, иными, чем соматические мутации, механизмами инициации; во-вторых, отсутствием адекватных для каждого вещества систем, обеспечивающих оптимальную метаболическую активацию, приводящую к образованию реактивных соединений; в-третьих, высокой токсичностью для бактерий ряда соединений (например, хлорированные пестициды). В основе ложноположительных реакций лежат, вероятно, недостаточность информации о канцерогенности, не наблюдаемое в животном организме образование реактивных соединений в процессе метаболизма их бактериями, резистентность ряда биологических объектов, используемых в опытах на канцерогенность, или неадекватность методов аппликации тестируемых соединений, а также способность исправлять повреждение ДНК репарирующимися системами животных клеток в отличие от бактериальных линий, дефицитных по репарации. По-видимому, углубление знаний в области механизмов канцерогенеза, конструирование новых штаммов бактерий, применение оптимальных метаболических условий, использование систем, опосредованных организмом, реально поможет в преодолении труднос-

тей, связанных с ложноположительными и ложноотрицательными результатами.

Важным феноменом, обнаруженным на молекулярном уровне, является способность канцерогенов нарушать репаративный синтез ДНК, что приводит к длительной персистенции модифицированных канцерогеном оснований ДНК в тканях и создает условия для появления популяции клеток со стойко измененными свойствами. В ряде работ удалось обнаружить корреляцию между персистенцией в тканях определенных органов  $O^6$ -метилгуанина и органотропностью канцерогенного действия нитрозаминов [456]. Следует отметить, что повреждение ДНК под воздействием канцерогенов вызывает ответную компенсаторную реакцию клетки в виде стимуляции ее репаративного синтеза. Оказалось, что эта стимуляция, вызванная бластомогенными веществами, значительно превышает репаративный синтез от токсического действия неканцерогенов. Этот феномен изучается в основном на различных микроорганизмах, а также на клетках позвоночных, включая и клеточные линии человека. Одновременно со стимуляцией репаративного синтеза ДНК многими исследователями отмечено торможение репликации ДНК при действии канцерогенных агентов, которое происходит, по-видимому, в результате ингибирования ферментов, участвующих в этом процессе.

С помощью бактериальных мутагенных тестов можно не только определять канцерогены, но и оценивать потенциальную канцерогенную опасность для человека факторов окружающей среды. В частности, у некоторых групп людей, связанных с профессиональной вредностью, потребляющих определенные лекарственные препараты, у курильщиков или у лиц с некоторыми нарушениями диеты и режима питания целесообразно определять в моче, крови, экскрементах присутствие мутагенов. Такая программа, называемая «мониторингом популяций», может включать, кроме бактериальных проб, также определение других эффектов канцерогенов непосредственно в организме человека (тест микроядер, хромосомные аберрации, аномалии сперматозоидов и т. д.). Некоторые эффекты канцерогенов могут регистрироваться и на других биологических объектах. Так, у отдельных видов растений под влиянием канцерогенов возникают хромосомные аномалии и другие изменения, которые могут быть использованы для биотестирования (глава 2).

Следует упомянуть также и о других объектах — губках и мшанках, пригодных для мониторинга загрязнений биосферы.

В комплексе скрининговых тестов определенное место отводится еще ряду методов. Важнейшие из них — пробы на выявление повреждений ДНК у дефектных по репарации бактерий *rol-A*, тест на *E. coli*, тест на регистрацию митотических рекомбинаций у дрожжей *S. cerevisiae*, связанные с полом рецессивные летальные мутации у дрозофилы, выявление доминантных леталей у мышей, аномалии головки спермиев у мышей при воздействии канцерогенов и тест микроядер. Меньшее значение для скрининга

с практической точки зрения имеют весьма перспективные мутагенные пробы; индукция генных мутаций на клетках яичника хомяка, в культурах клеток лимфомы, регистрация разнообразных генетических повреждений (генная конверсия, рекомбинации, точковые мутации, митотический кроссинговер, нерасхождение хромосом в мейозе и митозе). Кроме перечисленных, в указанную группу тестов входят пробы на выявление повреждений ДНК (фрагментация ДНК, ковалентное связывание, индукция внепластового синтеза ДНК в гепатоцитах крысы и фибробластах человека, цитогенетические тесты, обмен сестринских хроматид на клетках яичника хомяка, хромосомные аберрации в гепатоцитах и др.). В последние годы внедряются тесты, основанные на выявлении наследственных транслокаций и потерь половых хромосом у млекопитающих, определении соматических мутаций *in vivo* (тест «пятна» у мышей), доминантных леталей у хомяков, ингибирования синтеза ядерной ДНК, регистрации цитогенетических повреждений в костном мозге и др. В качестве краткосрочных тестов определения канцерогенов предлагалось также использовать выявление тератогенного эффекта. Однако широкие исследования в этом направлении показали отсутствие связи между тератогенезом и канцерогенезом.

Таким образом, к настоящему времени имеется широкий набор методов выявления канцерогенов окружающей среды, включающий хронические опыты на животных и различные ускоренные пробы. В таких условиях актуальным становится вопрос выработки стратегий биотестирования с учетом необходимости испытания различных по структуре потенциальных канцерогенных агентов. Предполагается, что такая система должна носить каскадный характер и быть основана на современных представлениях о механизмах канцерогенеза; при этом на каждом этапе применяются наиболее чувствительные, специфичные для данной стадии методы. Теоретическая схема оценки канцерогенности выглядит следующим образом: 1) оценка соединений в зависимости от близости их структуры и физико-химических свойств с уже известными канцерогенами, анализ метаболизма, учет клинико-эпидемиологических данных; 2) изучение в острых опытах характера связывания с биологическими субстратами; 3) исследование мутагенных свойств вещества; 4) оценка раннего трансформирующего действия; 5) изучение ранних морфологических и биохимических изменений в остром и подостром опытах; 6) индукция опухолей на различных высокочувствительных биологических объектах. При этом в каждом конкретном случае необходимость использования последующих тестов определяется результатами, полученными с помощью предыдущих. Описанная система, за исключением этапа индукции опухолей у высокочувствительных животных, прежде всего необходима для скрининга, т. е. предварительного отбора соединений, подозрительных на наличие канцерогенных свойств. Испытанию в хронических опытах на млекопитающих должны быть подвергнуты такие вещества: 1) подозри-

тельные в отношении их канцерогенных свойств в связи с эпидемиологическими и профпатологическими данными, свидетельствующими о появлении опухолей среди людей, имевших с ними контакт; 2) имеющие химическое структурное сходство с уже известными канцерогенными веществами; 3) получившие широкое распространение среди населения и могущие попадать в пищевые продукты, воду, почву и воздух; 4) обладающие алкилирующими, гормоноподобными, ростстимулирующими или цитостатическими свойствами; 5) давшие положительные реакции в различных краткосрочных скрининговых тестах [137].

#### **Оценка реального канцерогенного риска и проблема экстраполяции на человека результатов биотестирования**

Показателем канцерогенной опасности химических веществ для человека являются эпидемиологические данные. На их основе эксперты МАИР [401, suppl. 4] выделили 23 химических соединения и 7 производственных процессов и экспозиций, причинно связанных с возникновением рака у людей. К ним относятся такие промышленные процессы и экспозиции, как производство аурамина, производство и ремонт обуви, мебельная промышленность, производство изопропилового спирта, очистка никеля, резиновая промышленность и подземная добыча гематита. Канцерогенны для человека химические вещества и группы химических соединений: 4-аминодифенил, асбест, мышьяк, хром и их соединения, бисхлорметилловый и хлорметилловый эфир, бензол, бензин, иприт, 2-нафтиламин, винилхлорид, а также сажа, смолы и минеральные масла. Кроме того, канцерогенными свойствами обладает ряд медицинских средств: анальгетические коктейли, содержащие фенацетин, комплекс препаратов для лечения лимфом, состоящий из прокарбазина, азотистого иприта, винкристина и преднизолона, метоксален в комбинации с длинноволновым УФ-облучением, хлорнафазин, азатиоприн, милеран, хлорамбуцил, конъюгированные эстрогены, циклофосфамид, диэтилстильбестрол, мелфолан, треосульфан.

Выделена также группа из 61 соединения и производственных процессов с определенной степенью вероятной канцерогенности для человека. При этом наибольшая степень канцерогенного риска обнаружена для 14 факторов. Помимо эпидемиологических исследований, результаты которых не всегда были однозначны, учитывались данные хронических экспериментов на животных и экспресс-тестов.

Оценка корреляции между эпидемиологическими и экспериментальными данными показывает, что практически все 23 соединения являются канцерогенными и для животных. Некоторые сомнения до последнего времени существовали в отношении мышьяка, однако недавно было показано, что его соединения способны индуцировать опухоли в эксперименте [401, vol. 23]. Эксперименталь-

ные данные позволили не только подтвердить результаты эпидемиологических наблюдений, но и выявить из различных композиций активные агенты (бензидин, 2-нафтиламин, ПАУ). В ряде случаев экспериментально-онкологические исследования опередили данные эпидемиологии и опасность некоторых химических соединений была впервые выявлена на животных (например, канцерогенность диэтилстильбестрола, 4-аминодифенила, винилхлорида и т. д.).

Все сказанное выше свидетельствует о правомерности переноса экспериментальных данных на человека [170]. Биологическим основанием такой экстраполяции является общность физиологических и патологических процессов у человека и животных — результата естественной эволюции. Несомненно, рак не является специфическим человеческим заболеванием, а представляет общую для животного мира биологическую проблему, значение которой очень велико не только для онкологии, но и гигиены.

При экстраполяции результатов опытов на животных постулируется, что любое вещество, вызывающее опухоли у животных, потенциально канцерогенно для человека. Поэтому, сделав вывод о канцерогенности вещества на основании опытов на животных, мы всегда делаем заключение о возможном канцерогенном риске данного соединения для человека. Не исключено, что это допущение окончательно не доказано, однако, учитывая тяжесть последствий при недооценке позитивных данных, такая позиция оправдана. При этом неважно, на каком биологическом объекте обнаружен канцерогенный эффект, в любом случае он должен учитываться для экстраполяции. Таков альтернативный подход к оценке канцерогенности. При оценке канцерогенного риска для человека следует учитывать выраженность канцерогенного эффекта на животных. Как отмечалось выше, вещества, канцерогенные для человека, вызывают опухоли и у животных. Это, как правило, так называемые сильные канцерогены, индуцирующие новообразования с большой частотой. В то же время значительное количество соединений, признанных канцерогенными для животных, возможно, не обладают сильным канцерогенным эффектом для человека. Об этом свидетельствует хотя бы простое сопоставление цифр, приведенное экспертами МАИР: среди 175 агентов, канцерогенных для животных, лишь 22 безусловно канцерогенны для человека, причем это не связано с низким уровнем экспозиции (или отсутствием таковой) к ним человека. Например, НС используются в химической промышленности с конца прошлого века, часто в условиях отсутствия необходимых мер техники безопасности, однако эпидемиологических доказательств их канцерогенной активности для человека не найдено, хотя они являются активными канцерогенами, вызывающими опухоли по крайней мере у 40 видов животных (глава 5). С учетом этих обстоятельств разработана классификация канцерогенов по степени их опасности. Простейшая из них — классификация Л. М. Шабада, согласно которой для слабых канцерогенов, активность которых установ-

лена лишь в опытах на животных, вероятность канцерогенного риска для человека является минимальной.

Проблема экстраполяции несколько осложняется в связи с существованием видовой и линейной чувствительности к химическим соединениям. Прежде всего это относится к объектам, расположенным на низших ступенях эволюционной лестницы. Например, у тараканов производные фарнезила вызывают опухоли кишечника. Учитывая особую специфичность этого вида (например, возможность получать у них опухоли перевязкой возвратного нерва), трудно экстраполировать эти данные на человека. Правда, и в опытах на млекопитающих существуют подобные примеры. Из них наиболее яркой является индукция подкожных сарком на месте введения у крыс. По-видимому, в случае, если тестируемый агент индуцирует только подкожные саркомы у крыс, химически инертен и не вызывает опухолей при других путях поступления и у других видов животных, нет оснований относить его к потенциально опасным для человека. Большую роль в таких случаях могут сыграть эпидемиологические данные. Известно, что ряд антибиотиков вызывает подкожные саркомы у крыс, тогда как большой опыт их применения при лечении человека не выявил образования опухолей на месте инъекции. Другой пример — возникновение у крыс новообразований мочевого пузыря, вызванных различными раздражителями (имплантацией холостых пиллюль, сахаринном [325, 401, vol. 22]).

Отдельно стоит вопрос о значимости индукции гепатом и аденом легких у мышей. Дело в том, что очень многие соединения ( $CCl_4$ , уретан и др.) из испытанных на канцерогенность обладали способностью вызывать доброкачественные опухоли печени или легких у мышей, но не приводили к развитию опухолей других органов и не оказывали канцерогенного эффекта на других видах животных. Одно время подвергалась сомнению значимость этого эффекта для оценки канцерогенности вещества. И лишь в последнее время появились данные, свидетельствующие о канцерогенной опасности соединений, индуцирующих подобные опухоли [401, suppl. 4]. Много дискуссий велось в отношении веществ, вызывающих учащение только спонтанных опухолей. Однако сейчас утвердилось мнение о том, что такое учащение также является доказательством канцерогенности данного соединения и его опасности для человека. При анализе результатов опытов на животных по тестированию различных агентов на канцерогенность возникает вопрос, может ли вещество считаться безопасным для человека в случае, если оно не вызывает опухоли у животных. Эксперты МАИР считают, что отрицательные результаты опытов не являются свидетельством абсолютной безопасности тестируемого соединения для человека и за их отдаленным действием должен быть установлен контроль [401, suppl. 4]. Следует также отметить, что, экстраполируя экспериментальные данные о канцерогенности, далеко не всегда можно с уверенностью предугадать возможную локализацию опухоли у человека. Это связано прежде всего с

Таблица 37. Результаты оценки значимости различных категорий краткосрочных тестов

Группа химических веществ по оценке МАИР*	Категории краткосрочных тестов					
	1	2	1+2	3	4	Всего
1 (23 вещества)	16/21**	18/22	20/23	17/19	8/10	21/23
2А (12 веществ)	8/10	9/12	9/12	8/10	8/9	11/12
2В (40 веществ)	18/30	27/35	31/40	17/26	13/18	32/40
3 (51 вещество)	12/39	25/42	27/50	11/25	6/17	30/51

\* Группа 1—химические вещества и процессы с доказанной канцерогенностью для человека; группа 2А—химические вещества с высокой степенью канцерогенного риска для человека; группа 2В—химические вещества, вероятно, канцерогенные для человека; группа 3—химические вещества, канцерогенные для животных, канцерогенность для человека не доказана.

\*\* В числителе—положительный эффект, в знаменателе—число исследуемых веществ.

различной фармакокинетикой, биологической чувствительностью органов и тканей и их особенностями строения и функции. Определяющим в этом процессе является характер метаболизма ксенобиотиков, что в значительной степени обуславливается состоянием и активностью ферментных систем.

В этой проблеме значительную помощь может оказать анализ результатов экспресс-тестов, особенно в случаях, когда опыты на животных не дают достаточных оснований для заключения о канцерогенности. Недаром эксперты МАИР в последние годы для оценки канцерогенного риска привлекают данные экспресс-тестов [401, suppl. 4]. Проведенный нами анализ показал (табл. 37) высокую степень корреляции между биологической активностью в ускоренных пробах и канцерогенностью. Методы, которые использовались рядом авторов для изучения эффекта обсуждаемых соединений в краткосрочных тестах и были суммированы в специальном издании МАИР [401, suppl. 4], разделены нами на четыре категории: 1) бактериальные мутагенные тесты; 2) другие мутагенные тесты (регистрация мутаций у дрожофил, дрожжей, грибов, в клетках млекопитающих); 3) тесты, основанные на иных, чем мутации, проявлениях генотоксических эффектов (микроядерный тест, фрагментация ДНК, индукция внепланового синтеза ДНК и др.); 4) эпигеномные тесты (трансформация *in vitro*, ингибирование синтеза ядерной ДНК).

Таким образом, проблема биотестирования канцерогенов окружающей среды является комплексной. Поэтому она и требует комплексного подхода, учитывающего весь набор данных о канцерогенности того или иного соединения, включающих сведения о физико-химических свойствах, источниках попадания в биосферу и циркуляции в ней, уровней экспозиции, разнообразное действие на биологические объекты, включая и человека. Примером такого интегрального подхода является оценка канцерогенного риска для человека экспозиции к винилхлориду.

Следует учитывать, что потенциально опасные в канцерогенном отношении факторы находятся в биосфере, как правило, в незначительных количествах, но действуют комплексно. Предполагается, что их эффект суммируется, однако в проблеме биотестирования этому аспекту пока уделяется мало внимания. В то же время для экологического прогнозирования необходим учет и анализ комбинированного действия канцерогенов и различных неканцерогенных факторов (коканцерогенов, промоторов, антиканцерогенов и т. д.), в значительной степени определяющих реальный канцерогенный риск.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экология — наука о взаимоотношениях между живыми организмами (биологическими системами) и средой обитания, которая включает не только биологические, но и химические, геофизические, социально-экономические аспекты, и поэтому развитие ее возможно лишь при участии специалистов многих отраслей, связанных с проблемами сохранения и использования природы. В книге сделана попытка определить место онкологии в проблемах взаимоотношения человеческого общества с природой и роль онкологов в разработке мероприятий, связанных с ее охраной.

Этиологическая роль и природа многих онкогенных факторов известны. К ним относятся химические канцерогенные вещества, вирусы, различные виды лучевой энергии, а также комплекс факторов, которые характеризуют как «образ жизни» (питание, курение и другие привычки, употребление лекарств и т. д.). Эти факторы можно считать экологическими, поскольку большинство онкогенных агентов возникают и (или) циркулируют в природе, а другие оказывают коканцерогенный эффект, комплексируясь с «внешними» факторами. По данным МАИР, возникновение примерно 85 % опухолей человека можно связать с действием окружающих его канцерогенных факторов. Это, в частности, относится к новообразованиям органов дыхания, печени, желудочно-кишечного тракта и других локализаций. В этиологии рака человека генетические и расовые особенности играют меньшую роль, чем факторы окружающей среды.

Большинство канцерогенных (бластомогенных) агентов обладает широким спектром биологического действия и оказывает мутагенный, тератогенный или токсический эффекты на живые организмы. Поэтому справедливо представление об их трансформирующем действии, которое может включать повреждающий эффект, изменение наследственной основы, стимулирующее или ингибирующее влияние на морфогенез, рост и развитие организма и т. д. Указанные биологические эффекты часто неодинаковы для различных классов организмов. В монографии приведены примеры, свидетельствующие о возможности образования и циркуляции канцерогенов в периоды формирования жизни на Земле. Канцерогены обладают мутагенной, а некоторые супермутагенной активностью, вызывают многие эпигеномные изменения. Это позво-

ляет предположить, что они, как и иные трансформирующие соединения, могли сыграть важную роль в эволюции видов на Земле. Вместе с тем они участвовали и участвуют в преобразовании ценозов и экосистем. В связи с этим канцерогенные агенты можно считать факторами, изменяющими, модифицирующими биоценозы.

Таким образом, онкологическую экологию (экологию канцерогенеза) можно определить как научное направление, исследующее взаимоотношения между живыми организмами и средой обитания, которые могут привести к образованию опухолей, вызванных модифицирующими биоценозы онкогенными факторами. Цель этого направления — охрана окружающей человека среды от факторов, вызывающих опухоли, и профилактика канцерогенеза.

Современная онкология накопила обширные данные об образовании и циркуляции в окружающей среде многих канцерогенов и об их действии на организм животных и человека. К числу экологических дисциплин относится онкологическая гигиена, но она исследует экологию человека, принципы которой не всегда могут быть распространены на другие биологические объекты. Гигиенические нормативы, установленные для человека, не применимы к другим организмам, составляющим биоценозы, поскольку у них иная чувствительность к тем же канцерогенам и другие патологические реакции.

Более глубокие исследования природных экологических факторов необходимы для успешного развития эпидемиологии рака, поскольку факторы онкогенного риска для населения тесно связаны с экологическими условиями в различных климато-географических зонах.

Таким образом, цель онкологической экологии как новой научной дисциплины связана с установлением взаимосвязи между условиями образования и присутствия в биосфере онкогенных факторов и их воздействием на целостные экологические системы, включающие биоценозы и организм человека.

Источники образования и распространения канцерогенов могут быть абиогенного (космохимического, геохимического, вулканического) происхождения или связаны с деятельностью живых организмов (микроорганизмов, низших и высших растений и др.).

Канцерогены антропогенного происхождения возникают при работе промышленных предприятий, транспорта, в результате хозяйственной деятельности человека, применения химических свойств в сельском, лесном и рыбном хозяйстве и т. д. Причиной их распространения может быть добыча полезных ископаемых, лесные пожары, перемещения сырьевых ресурсов и др.

Образование и циркуляция канцерогенов хорошо изучены на примерах ПАУ, НС, микотоксинов, некоторых бластомогенных пестицидов и др. Так, большие количества одного из активных ПАУ—БП — обнаружены в пеплах вулканов, образцах лавы и других вулканических выбросах. Есть основания считать, что вулканическая деятельность — наиболее древний источник канцеро-

генных углеводов на Земле. Ряд исследований указывает на возможность синтеза ПАУ микроорганизмами и растениями, но вопрос этот пока остается дискуссионным.

Доказательством существования природного уровня этих соединений, не зависящего от техногенных (антропогенных) загрязнений среды, служит обнаружение БП в пробах мерзлых грунтов тысячелетней давности. ПАУ способны накапливаться не только в микроорганизмах и водорослях, но и в организме рыб, амфибий и моллюсков.

Особенность НС — возможность их синтеза из предшественников нитритов (нитратов), аминов, амидов и других широко распространенных азотсодержащих соединений. Как и ПАУ, НС содержатся в воздушной и водной средах, а также в пищевых продуктах, технология получения которых существенно влияет на образование указанных канцерогенов. НС могут возникнуть в результате нитрозирования лекарственных препаратов. С другой стороны, они имеют черты природных канцерогенов, поскольку в их образовании могут играть роль микроорганизмы, низшие и высшие растения. Применение минеральных удобрений способствует накоплению в почве и растениях предшественников НС и создает возможность для синтеза последних.

Опасными загрязнителями окружающей среды являются микотоксины, поскольку они токсичны для многих организмов и обладают канцерогенной активностью. Образование и распространение афлатоксинов и других микотоксинов тесно связаны с экологическими факторами среды — климатическими условиями, температурой, влажностью, кислотностью почв, аэрацией, освещенностью, содержанием кислорода в атмосфере.

Глобальное значение приобрело загрязнение среды пестицидами, среди которых многие обладают канцерогенным действием и (или) могут нитрозироваться с образованием канцерогенных НС.

Циркуляция и образование различных по природе канцерогенов во многом сходны, но имеются различия — ПАУ легко переходят из атмосферы, гидросферы и почвы в пищевые и кормовые растения, легко метаболизируются в организме теплокровных животных. Последнее характерно и для НС, особенностью которых является легкость образования из предшественников в природных условиях и в самом организме. Основной путь загрязнения среды микотоксинами — рост плесневых грибов и продуцирование токсинообразующих штаммов.

Очень важное значение имеет распространение канцерогенных веществ по пищевым цепям животных и человека. Лишь некоторые источники загрязнения пищи — сушка, добавки, технологическая и кулинарная обработка непосредственно не связаны с экологическими условиями. Пищевые продукты растительного происхождения непосредственно, а мясные, рыбные продукты, яйца и молоко опосредованно через растительное сырье и корма сельскохозяйственных животных могут быть загрязнены канцерогенами. Экологические факторы окружающей среды через питание влияют

на развитие рака у человека, обуславливая различие в частоте заболевания в разных климато-географических зонах планеты.

Условно можно наметить несколько направлений, существенных для развития онкологической экологии.

1. Изучение роли физико-химического окружения (биотопа) в образовании, распаде канцерогенов и их влиянии на биоценозы и человека. Основу этого направления должно составить изучение космохимических, вулканических и геохимических источников образования канцерогенов и их влияния на живые организмы. Важно также учесть роль модифицирующих экологических факторов (УФ-излучение, фотооксиданты, атмосферное электричество, озон и др.), которые влияют на образование и распад канцерогенов.

2. Изучение роли живых организмов (биома) в круговороте канцерогенных факторов и возникновение опухолей. Живые организмы, играющие различную роль в круговороте веществ, участвуют в образовании (синтезе), накоплении и распаде канцерогенов. Важное значение имеет исследование механизмов этих процессов, а также изучение метаболизма канцерогенов у организмов разных классов, в частности ферментных систем, обуславливающих распад и метаболическую активацию.

3. Выяснение роли канцерогенных факторов в повреждении организмов и биоценозов. Установлено, что канцерогены способны вызывать существенные структурные и функциональные нарушения у организмов различных классов, стоящих на разных ступенях эволюционного развития. Важная общая черта, объединяющая все канцерогенные факторы,— мутагенный эффект, часто сопровождаемый изменениями генных мутаций, хромосомных повреждений и репарации ДНК. Нужны дальнейшие исследования роли канцерогенов в эволюции и судьбе живых организмов, а также последствий их воздействия на биоценозы.

4. Экологический мониторинг. Применительно к онкоэкологии мониторинг — организация системы наблюдений за состоянием загрязнения природной среды онкогенными факторами и их воздействием на биоценозы. Условно можно выделить четыре направления мониторинга, которые иногда исследуются отдельно, но тесно связаны между собой — циркуляцию канцерогенов, анализ их природного фона, самоочищение среды и биотестирование канцерогенов.

Изучение циркуляции канцерогенов строится на основе анализа индикаторных соединений, благодаря использованию которых была хорошо показана повсеместность распространения канцерогенов в объектах окружающей среды. Но экологические подходы должны исследовать взаимосвязь между циркуляцией канцерогенов и их воздействием на отдельные организмы и на биомы.

Фоновый уровень канцерогенов определяет онкогенную «нагрузку» на живые организмы и складывается из естественного (природного) их уровня, связанного с жизнедеятельностью организмов и абиогенных источников, а также антропогенных загрязнений. Фон — понятие региональное, его колебания в первую очередь за-

висят от близости к источникам загрязнения среды, вызванного деятельностью человека.

Процессы самоочищения среды от канцерогенов во многом пока не изучены и зависят от природных факторов и жизнедеятельности многочисленных организмов. Способность к самоочищению играет важную роль в сохранении равновесия в природе. Продукты распада (обезвреживания) одних организмов могут оказаться вредными для других видов, поэтому важно исследовать самоочищение целостных систем.

Большое значение для мониторинга имеет биотестирование, вытекающее из способности канцерогенов оказывать повреждающее действие на живые организмы. Биотестирование состоит из скрининга (отбора) веществ с предполагаемой бластомогенной активностью и дальнейшей проверки их бластомогенного эффекта (собственно тестирование). Среди многих способов биотестирования наибольшее распространение получил анализ мутагенного эффекта. Наиболее важен природный мониторинг — анализ изменений, возникающих у организмов, составляющих биоценозы. Во многих случаях биологический мониторинг служит чувствительным и адекватным индикатором канцерогенного загрязнения биосферы.

Использование экологических подходов может иметь важное значение для уменьшения или предотвращения загрязнения окружающей среды канцерогенными факторами. В качестве примеров можно указать на способность микроорганизмов вызывать деградацию ПАУ на биохимических очистных сооружениях при деканцеризации сточных вод; развитие фитогигиены и создание соответствующих ландшафтов может привести к очистке среды в районе промышленных предприятий; рациональное применение минеральных удобрений и пестицидов снижает опасность образования НС и других канцерогенов в почве и возможность их перехода в растения и т. д.

Таким образом, онкологическая экология исследует взаимодействия между абиотическими, биотическими и антропогенными факторами, приводящими к образованию канцерогенных агентов, которые у одних видов организмов вызывают опухоли, а у других — значительные структурные и функциональные повреждения. Возникающие нарушения и возможности их устранения рассматриваются в пределах целостных экосистем и относятся не только к человеку, но и к другим организмам. Онкологическая экология не только фундаментальная дисциплина, тесно связанная с развитием биологических, химических наук, медицины и наук о Земле, но имеет важное прикладное значение. В числе других экологических дисциплин она делает более эффективными мероприятия по преобразованию и охране природы, защиту от вредных последствий антропогенных воздействий и профилактике канцерогенеза.

## CONCLUSION

The oncologic ecology can be defined as a scientific trend dealing with the study of the interrelation between the live organisms and the environment which may lead to the development of tumors. The goal of this discipline is the protection of human environment against tumor-inducing factors as well as the prevention of carcinogenesis.

The sources of formation and spreading of carcinogenic agents can be either of abiogeneous origin (cosmochemical, geochemical, vulcanic) or they may be associated with the activities of the live organisms (microorganisms, higher and lower plants, etc).

The carcinogenic agents of anthropogenic nature are known to be formed during the operation of the industrial enterprises, transportation, and also in the course of every day human activities, and following application of chemicals in the agriculture, forestry, fishery, etc. The spreading of the carcinogenic agents may be promoted by such factors as excavation of mineral resources, forest fires, transportation of raw materials, etc.

Conditionally it seems possible to outline several trends essential for the development of oncologic ecology.

1. The study of importance of physico-chemical environment (biotope) for the formation and degradation of carcinogenic agents and their subsequent impact on the biocenoses and humans. This trend is to be based on the investigation of the cosmochemical, vulcanic and geochemical sources of formation of carcinogenic agents and their influence on the live organisms.

2. The elucidation of the role played by the live organisms (biome) in the turnover of carcinogenic factors and occurrence of tumors. The live organisms playing different roles in the turnover of substances are also involved in the formation (synthesis), storage and degradation of carcinogenic agents. Of primary importance appears to be the study of mechanisms underlying these processes along with exploration of metabolism of carcinogenic substances in the organisms of different classes and particularly of enzymatic systems responsible for degradation and metabolic activation of carcinogens.

3. Disclosure of significance of carcinogenic factors as the possible damaging agents affecting the organisms and biocenoses. At present it is already established that carcinogenic agents are able to induce essential structural and functional disturbances in the organisms of various classes being on different steps of evolutionary development. The important common feature characteristic of all carcinogenic factors is the mutagenic effect (gene mutations, chromosomal damage, DNA repairation). Further studies are needed to clarify the role of carcinogenic substances in the evolution and fate of the live organisms, and also to reveal the consequences of their impact on the biocenosis.

4. Ecological monitoring. In respect to oncology, the monitoring is the system set up for surveillance of the state of environment polluted with oncogenic factors and their effect on the biocenoses. Here it is possible to distinguish conditionally four monitoring trends which sometimes are studied separately though they are closely interconnected, namely: circulation of carcinogenic agents, analysis of their natural fund, environmental self-cleaning and biotesting of carcinogenic agents.

The usage of ecologic approaches may be of great importance for the decrease or for prevention of environmental pollution with carcinogenic substances. As an example it is relevant to mention here the ability of microorganisms to in-

duce PAH degradation on the biochemical sewage purifiers, since development of phytohygiene and creation of appropriate landscapes in the industrial districts can lead to cleaning of environment while rational application of fertilizers and pesticides minimizes the hazard of formation of nitroso compounds and other carcinogenic agents in soil with their subsequent passage to the plants, etc.

Thus, the oncologic ecology explores the interaction of abiogenous, biogenous and anthropogenic factors responsible for occurrence of carcinogenic agents, which induce tumors in some species of organisms, whereas in the others they cause serious structural and functional impairments. The observed disturbances and the possibilities for their repair are considered within the integral ecosystems, and they concern not only the man but the other organisms as well. The oncologic ecology is not merely a fundamental discipline closely associated with the development of biological, chemical sciences, medicine and branches of knowledge dealing with the study of the Earth, but it is believed to be of major practical value. In cooperation with the other ecological disciplines it will render more efficiency to measures aimed at remaking and protection of nature, that is to its defence against the harmful consequences of anthropogenic effects thereby preventing appearance of the causes of cancer.

### ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АТ — афлатоксины	НДЭА — N-нитрозодиэтиламин
БП — бенз(а)пирен	НДЭЛА — N-нитрозодиэтанолламин
ДМБА — 7,12-диметилбенз(а)антрацен	НММ — N-нитрозо-N-метилмочевина
ЛНА — летучие нитрозамины	НМОР — N-нитрозоморфолин
МПД — максимально переносимые дозы	НМПА — N-нитрозометилпентиламин
МННГ — N-метил-N'-нитро-N-нитрозогуанидин	НМЭА — N-нитрозометилэтиламин
МТ — микотоксины	ННН — N-нитрозонорникотин
МХ — 3-метилхолантрен	НПИП — N-нитрозопиперидин
НА — нитрозамины	НПИР — N-нитрозопирролидин
НГПИР — N-нитрозогидроксипиридин	НПРО — N-нитрозопролин
НГПРО — N-нитрозогидроксипролин	НС — N-нитрозосоединения
НДБА — N-нитрозодибутиламин	НСАР — N-нитрозосаркозин
НДМА — N-нитрозодиметиламин	НЭМ — N-нитрозо-N-этилмочевина
НДПА — N-нитрозодипропиламин	ПАУ — полициклические ароматические
НДФА — N-нитрозодифениламин	ПДК — предельно допустимые концентрации

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Абелева Э. А., Мяснянкина Е. Н., Бурьченко Г. М.* Появление и исчезновение мутаций в ряде поколений дрозофилы после воздействия этилметансульфоната или N-нитрозометилмочевины.— *Генетика*, 1974, № 8, с. 71—76.
2. *Алексеева Т. А., Теплицкая Т. А.* Спектрофлуориметрические методы анализа ароматических углеводородов в природных и техногенных средах.— Л.: Гидрометеоздат, 1981.—215 с.
3. *Андрянова М. М., Алексеев И. А.* О канцерогенных свойствах пестицидов севина, манеба, цирама и цинеба.— *Вопр. питания*, 1970, № 6, с. 71—74.
4. *Анисимов В. Н., Васильева Ю. А., Городилова Н. М. и др.* Возникновение синдрома канкрофилии у крыс под влиянием 1,2-диметилгидразина и его коррекция фенформинном.— В кн.: *Канцерогенные N-нитрозосоединения—действие, образование, определение: Материалы III симпозиума*. Таллин, 1978, с. 116—118.
5. *Аристовская Т. В.* Микробиология процессов почвообразования.— Л.: Наука, 1980.—300 с.
6. *Байковский В. В., Расторгуева Е. И.* Гигиеническая оценка содержания нитритов и нитратов в воде водоисточников г. Горького и некоторых пищевых продуктах.— В кн.: *Канцерогенные N-нитрозосоединения и их предшественники—образование и определение в окружающей среде: Тез. IV Всесоюз. симпозиума*. Таллин, 1981, с. 65—66.
7. *Баранова Л. Н., Дикун П. П., Остроумова И. Н., Шимашина Л. А.* О возможности накопления в тканях и выведении 3,4-бензпирена из организма рыб.— *Вопр. онкологии*, 1976, № 11, с. 102—105.
8. *Бараускайте С., Грицюте Л.* К вопросу о роли этилового спирта в канцерогенезе.— *Вопр. онкологии*, 1983, № 7, с. 94—100.
9. *Басков Е. А., Суриков С. Н.* Гидротермы тихоокеанского сегмента Земли.— М.: Недра, 1975.—170 с.
10. *Безуглая Э. Ю.* Учет метеорологических условий и фоновой концентрации примесей для обеспечения чистоты воздуха в жилых районах города.— В кн.: *Градостроительство и вопросы охраны окружающей среды*. Киев: Будівельник, 1975, с. 76—81.
11. *Беккер А. М.* Нарушение баланса ауксина и этилена в проростках тыквы при воздействии N-нитрозосоединений: Автореф. дис. ... канд. биол. наук.— Л., 1979.—20 с.
12. *Беккер А. М., Новожилов Ю. К., Гуревич Л. С.* Образование эндогенного этилена при воздействии N-нитрозодиэтиламина и N-нитро-N-этилмочевины на проростки *Sisymbira irio*.— В кн.: *Растения и химические канцерогены*. Л.: Наука, 1979, с. 83—85.
13. *Белых Л. И., Стом Д. И., Курсо У. Э.* О трансформации бенз(а)пирена в смеси с фенолами под влиянием водорослей и их ферментных препаратов.— *Вод. ресурсы*, 1981, № 4, с. 185—188.
14. *Берман З. И.* Эволюционная теория происхождения опухолей и пути возникновения противоопухолевых свойств у некоторых организмов.— В кн.: *Учен. зап. Смолен. пед. ин-та им. К. Маркса*, 1956, 3, с. 274—378.
15. *Беус А. А., Григорян С. В.* Геохимические методы поисков и разведки месторождений твердых полезных ископаемых.— М.: Недра, 1975.—280 с.
16. *Боговский П. А.* Модифицирующие факторы при химическом канцерогенезе.



- незе — попытка классификации.— Вестн. АМН СССР, 1977, № 10, с. 47—54.
17. *Боговский П. А.* Проблема канцерогенных нитрозосоединений в связи с применением азотсодержащих веществ в сельском хозяйстве.— В кн.: Канцерогенные вещества в окружающей среде: Тр. расшир. пленума Ком. по канцероген. веществам. М.: Гидрометеониздат, 1979, с. 14—18.
  18. *Боговский П. А., Велдре И. А., Итра А. Р., Паальме Л. П.* Уровень бенз(а)пирена в рыбе водоемов.— В кн.: Чужеродные вещества в пищевых продуктах. Алма-Ата, 1979, с. 103—104.
  19. *Боговский С. П., Боговский П. А.* Количество видов и таксономическая принадлежность животных, для которых установлена канцерогенность N-нитрозосоединений.— Эксперим. онкология, 1982, № 1, с. 60—63.
  20. *Бойченко Е. А., Заринь В. Э., Удельнова Т. М.* Значение металлов в эволюции биогеохимических функций фотосинтеза.— В кн.: Палеонтология докембрия и раннего кембрия. Новосибирск, 1976, с. 148—150.
  21. *Борисов Б. К., Книжников В. А., Талин А. П. и др.* Содержание в окружающей среде некоторых естественных радионуклидов и бенз(а)пирена в районах расположения тепловых электростанций, работающих на сланце и мазуте.— Гигиена и санитария, 1982, № 8, с. 46—50.
  22. *Ботвиньева А. М., Кузнецова А. А., Перцовский А. М.* Загрязнение бенз(а)пиреном атмосферного воздуха крупного города.— Гигиена и санитария, 1979, № 11, с. 65—66.
  23. *Бочаров Ю. П., Шевердяева И. Н.* Промышленность и вопросы улучшения окружающей среды.— В кн.: Градостроительство и вопросы охраны окружающей среды. Киев: Будівельник, 1975, с. 17—21.
  24. *Бузунова Л. В.* Некоторые гигиенические вопросы профилактики рака легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Ростов н/Д, 1967.—16 с.
  25. *Быкорез А. И., Рубенчик Б. Л.* Экология и рак.— Вопр. онкологии, 1983, № 3, с. 9—13.
  26. *Васильев Ю. М.* О характере первичного действия канцерогенных веществ на клетку.— В кн.: Механизмы канцерогенеза. М.: Медицина, 1965, с. 51—68.
  27. *Васюкович Л. Я., Красовский Г. Н.* К вопросу об установлении гигиенического норматива нитрита как предшественника нитрозаминов.— В кн.: Канцерогенные N-нитрозосоединения — действие, образование, определение: Материалы III симпозиума. Таллин, 1978, с. 175—176.
  28. *Васюкович Л. Я., Красовский Г. Н., Лутсоля Х. И. и др.* К установлению максимально допустимой нагрузки нитратов и нитритов в окружающей среде.— В кн.: Минеральные удобрения и качество пищевых продуктов. Таллин, 1980, с. 28—29.
  29. *Вдовыкин Г. П.* Экзобиология Луны.— М.: Наука, 1975.—119 с.
  30. *Велдре И. А., Раху М. А., Ильницкий А. П. и др.* Опыт изучения уровня канцерогенных углеводородов, в частности бенз(а)пирена, в водоемах ЭССР.— Вод. ресурсы, 1977, № 3, с. 147—152.
  31. *Велдре И. А., Итра А. Р., Паальме Л. П., Кангур М. Л.* Накопление, распределение и выведение бенз(а)пирена у рыб.— Вопр. онкологии, 1980, № 10, с. 80—82.
  32. *Веттиг К., Гельберг Г., Шабад Л. М., Хесина А. Я.* Определение бенз(а)пирена в семенах растений до и после прорастания.— Там же, 1976, № 12, с. 51—54.
  33. *Виноградов А. П.* Биогеохимические провинции и их роль в органической эволюции.— Геохимия, 1968, № 3, с. 199—213.
  34. *Винберг Г. Г., Чернов Ю. И.* Биомасса.— В кн.: БСЭ, 3-е изд., 1970, т. 3, с. 357—358.
  35. *Виштынецкая Т. А., Дьяков Ю. Т.* Получение мутаций резистентности у фитопатогенного гриба *Phytophthora infestans* (Mons.) De Bary при помощи химических мутагенов.— В кн.: Применение химических мутагенов в сельском хозяйстве и медицине.— М.: Наука, 1973, с. 115—118.
  36. *Власов Н. Н., Плисс Г. Б., Худолей В. В.* О моделировании опухолей мочевого пузыря в экспериментах *in vivo* и *in vitro*.— Вопр. онкологии, 1980, № 5, с. 99—105.

37. *Войткевич Г. В., Кизильштейн Л. Я., Холодков Ю. И.* Роль органического вещества в концентрации металлов в земной коре.— М.: Недра, 1983.— 156 с.
38. *Габараева Н. И.* Реакция проростков высших растений на воздействие бис-(N-диметиламинофенил)метиленимина(аурамина 00) и N-нитрозо-N-метилмочевины (НММ).— В кн.: Проблемы онкологии и тератологии растений. Л.: Наука, 1975, с. 348—351.
39. *Габараева Н. И.* Морфолого-анатомические реакции проростков *Cisymbira perlo L.* и *Helianthus annuus L.* на воздействие биологически активных (трансформирующих) веществ: Автореф. дис. ... канд. биол. наук.— Л., 1981.—24 с.
40. *Гельцер Ю. Г., Перцовская А. С., Тимошенкова Л. П.* Биологическая индикация загрязнения почв бенз(а)пиреном.— В кн.: Опыт и методы экологического мониторинга. Пушкино, 1978, с. 168—171.
41. *Генерация углеводородов в процессе митогенеза осадков:* Тр. Института геологии и геофизики АН СССР / Под ред. А. А. Трифимчука и С. Г. Неручева.— Новосибирск, 1976, 330.—198 с.
42. *Гончаров Ю. П., Третьяк Т. В.* Возникновение патологических новообразований у корнеплодов сахарной свеклы после воздействия N-нитрозо-N-метилмочевины.— В кн.: Растения и химические канцерогены. Л.: Наука, 1979, с. 16—17.
43. *Горелова Н. Д., Черепанова А. И.* Изучение возможности накопления 3,4-бензпирена в тканях кур и уток и в курином яйце.— В кн.: Современные проблемы онкологии. Л., 1967, с. 98—104.
44. *Горелова Н. Д., Черепанова А. И.* О возможности накопления 3,4-бензпирена в тканях коров, телят и в молоке при содержании канцерогена в кормах.— *Вопр. онкологии*, 1970, № 3, с. 69—72.
45. *Горелова Н. Д., Дикун П. П., Костенко Л. Д.* Выявленные возможности присутствия 3,4-бензпирена в свежей рыбе.— В кн.: *Новости онкологии*, Л., 1971, с. 8—12.
46. *Горталум Г. М.* Материалы по изучению загрязнений некоторых участков меторали Балтийского моря полициклическими ароматическими углеводородами.— *Эксперим. и клин. онкология*, 1975, вып. 2, с. 95—99.
47. *Горталум Г. М., Гаркавая Г. П., Дикун П. П. и др.* Материалы по циркуляции бенз(а)пирена в акватории моря.— В кн.: *Канцерогенные вещества во внутренних и внешних водоемах*. М., 1982, с. 19—21.
48. *Грицоте Л. А.* О бластомогенном действии уретана (экспериментальные опухоли легких): Дис. ... канд. мед. наук.— Л., 1955.—215 с.
49. *Губергриц М. Я., Кирсо У. Э., Паальме Л. П.* Превращения канцерогенных веществ в биосфере.— М.: *Знание*, 1975.—64 с.
50. *Губергриц М. Я., Паальме Л. П., Краснощекова Р. Я., Куйв К. А.* Дегградация канцерогенных веществ в гидросфере.— В кн.: *Канцерогенные вещества в окружающей среде: Тр. расшир. пленума Комитета по канцерогенным веществам*. М.: *Гидрометеониздат*, 1979, с. 53—56.
51. *Гуляева Е. М., Беликова А. Ф., Свиридова А. Д.* Действие N-нитрозо-N-метилмочевины и N-нитрозо-N-этилмочевины на *Pinus sylvestris* и *Populus balsamifera*.— В кн.: *Растения и химические канцерогены*. Л.: Наука, 1979, с. 36—38.
52. *Гуревич Л. С., Беккер А. М.* Применение новой флуориметрической методики для количественного определения индолилуксусной кислоты в растительных объектах.— *Ботан. журн.*, 1976, № 10, с. 1400—1407.
53. *Гуревич Л. С., Беккер А. М.* Динамика индолилуксусной кислоты в проростках тыквы при воздействии диэтилнитрозоамина.— *Физиология растений*, 1976, № 4, с. 780—785.
54. *Гуринов Б. П.* Изучение канцерогенных веществ в атмосферном воздухе в целях профилактики рака.— В кн.: *Уч. зап. Моск. НИИ санитарии и гигиены им. Ф. Ф. Эрисмана*, 1960, № 6, с. 3—10.
55. *Гуринов Б. П., Зорэ В. А., Ильина А. А., Шабад Л. М.* О содержании полициклических ароматических углеводородов в загрязнении атмосферного воздуха и в дымовых выбросах.— *Гигиена и санитария*, 1953, № 2, с. 10—13.

56. Девдариани Т. В., Кавтарадзе Л. К., Кварцхава Л. Ш. Об усвоении бенз(а)-антрацена-9-<sup>14</sup>C травянистыми растениями.— В кн.: Растения и химические канцерогены. Л.: Наука, 1979, с. 90—92.
57. Дельвич К. Круговорот азота.— В кн.: Биосфера. М.: Мир, 1972, с. 105—119.
58. Диденко Г. Г., Гупалович Т. Д., Петровская О. Г. Результаты изучения blastomогенных свойств некоторых пестицидов и методические подходы к ускоренному их выявлению.— В кн.: Проблемы гигиены и токсикологии пестицидов: Тез. докл. VI Всесоюз. науч. конф., ч. 2, Киев, 1981, с. 117—118.
59. Дикун П. П., Калинина И. К. Об уровнях и происхождении фонового содержания бенз(а)пирена в растениях.— Эксперим. онкология, 1980, 2, № 1, с. 14—17.
60. Дикун П. П., Калинина И. А., Каткова В. Н. и др. Соотношение содержания 3,4-бензпирена в зерне, продуктах помола и выпеченном хлебе.— Вопр. питания, 1980, № 4, с. 66—69.
61. Дикун П. П., Калинина И. А. Загрязнение пищевых растений химическими канцерогенами и его анализ в трофологическом и экологическом аспектах.— В кн.: Проблемы фитогигиены и охрана окружающей среды. Л.: Наука, 1981, с. 152—156.
62. Димант И. Н., Владимиров Э. Н., Бейгер Л. О., Масленникова В. Г. Бенз(а)пирен в воздушном бассейне городов Узбекистана.— В кн.: Растения и химические канцерогены. Л.: Наука, 1979, с. 188—189.
63. Дискаленко А. П., Опополь Н. И., Трофименко Ю. М., Добринская Е. В. Содержание в объектах внешней среды Молдавской ССР предшественников нитрозосоединений и задачи гигиенистов.— В кн.: Канцерогенные N-нитрозосоединения и их предшественники — образование и определение в окружающей среде: Тез. IV Всесоюз. симпозиум. Таллин, 1981, с. 70—71.
64. Дундурс Я. А., Аудерс А. К., Линдберг З. Я., Аболчиш Я. Я. Нитрозамины и их предшественники в зерне при сушке в дымовых газах.— В кн.: Канцерогенные N-нитрозосоединения и их предшественники — образование и определение в окружающей среде: Тез. IV Всесоюз. симпозиум. Таллин, 1981, с. 69.
65. Дурмишидзе В. С. Расщепление ароматического кольца некоторых экзогенных соединений в растениях.— Тбилиси: Мецниереба, 1975.—50 с.
66. Дурмишидзе С. В., Девдариани Т. В., Кавтарадзе Л. К., Кварцхава Л. Ш. Усвоение и превращение 3,4-бенз(а)пирена растениями в стерильных условиях.— Докл. АН СССР, 1974, № 6, с. 1468—1471.
67. Дурмишидзе С. В., Девдариани Т. В., Кавтарадзе Л. К., Кварцхава Л. Ш. Усвоение бенз(а)пирена-7,10-<sup>14</sup>C корнями однолетних растений.— В кн.: Растения и химические канцерогены. Л.: Наука, 1979, с. 87—88.
68. Дурмишидзе С. В., Угрехелидзе Д. Ш., Джикия А. Н. и др. Усвоение бензидина проростками фасоли в стерильных условиях.— В кн.: Растения и химические канцерогены. Л.: Наука, 1979, с. 93—95.
69. Дурмишидзе С. В., Буадзе О. А., Девдариани Т. В. и др. Влияние бенз(а)пирена на ультраструктуру делящихся клеток корня кукурузы.— В кн.: Растения и химические канцерогены. Л.: Наука, 1979, с. 12—13.
70. Жаворонков Ю. М. О законе распределения концентраций примеси в атмосферном воздухе и некоторых его приложениях.— Гигиена и санитария, 1980, № 2, с. 77—80.
71. Жукова Г. Ф., Ипагова Т. Ф. Изучение содержания и образования N-нитрозаминов в пиве.— В кн.: Канцерогенные N-нитрозосоединения и их предшественники — образование и определение в окружающей среде: Тез. IV Всесоюз. симпозиум. Таллин, 1981, с. 18—19.
72. Забежинский М. А. О загрязнении воздуха в городах канцерогенными веществами, выделяемыми автомобильными двигателями.— Вопр. онкологии, 1968, № 1, с. 87—88.
73. Забежинский М. А. Эффект ингаляционного способа введения некоторых распыляющихся канцерогенных веществ.— Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1970, № 1, с. 72—74.

74. *Зобова Н. А.* Содержание бенз(а)пирена в прибрежной зоне юго-восточной части Черного моря.— В кн.: Канцерогенные вещества во внутренних и внешних водоемах: Информ. материалы. М., 1982, с. 17—18.
75. *Зобова Н. А., Соленова Л. Г., Мазманиди Н. Д., Ильницкий А. П.* О накоплении бенз(а)пирена некоторыми черноморскими гидробонтами в экспериментальных условиях.— Океанология, 1976, № 3, с. 464—467.
76. *Иванова Н. А., Банкина Т. А., Мирошниченко А. Н. и др.* Использование отхода гидролизно-дрожжевого производства в качестве удобрения.— В кн.: Круговорот и баланс азота в системе почва — удобрение — растение — вода. М.: Наука, 1979, с. 303—307.
77. *Израэль Ю. А.* Мирные ядерные взрывы и окружающая среда.— Л.: Гидрометеиздат, 1974.—135 с.
78. *Ильницкий А. П.* Некоторые вопросы профилактики загрязнения водоемов канцерогенными углеводородами.— Гигиена и санитария, 1966, № 12, с. 61—66.
79. *Ильницкий А. П.* Канцерогенный углеводород бенз(а)пирен в пресноводных водоемах: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1973.—40 с.
80. *Ильницкий А. П.* Канцерогенные углеводороды в почве, воде и растительности.— В кн.: Канцерогены в окружающей среде. М., 1975, с. 53—76.
81. *Ильницкий А. П.* К медико-биологической оценке окружающей среды в областях активного вулканизма.— Экология, 1980, № 4, с. 57—63.
82. *Ильницкий А. П., Хесина А. Я., Черкинский С. М., Шабад Л. М.* Влияние озонирования на ароматические, в частности канцерогенные О углеводороды.— Гигиена и санитария, 1968, № 3, с. 8—11.
83. *Ильницкий А. П., Рожкова Л. Г.* О загрязнении водоемов канцерогенными углеводородами.— Вopr. онкологии, 1970, № 7, с. 78—82.
84. *Ильницкий А. П., Ершова К. П., Хесина А. Я. и др.* Стабильность канцерогенных веществ в воде и эффективность методов ее обезвреживания.— Гигиена и санитария, 1971, № 4, с. 8—12.
85. *Ильницкий А. П., Белицкий Г. А., Шабад Л. М.* О канцерогенном полициклическом ароматическом углеводороде бенз(а)пирене в выбросах вулканов.— Докл. АН СССР, 1975, № 1, с. 214—216.
86. *Ильницкий А. П., Гильдис В. Ю., Мищенко В. С., Шабад Л. М.* О роли вулканов в формировании природного уровня канцерогенных веществ.— Докл. АН СССР, 1977, № 3, с. 717—719.
87. *Ильницкий А. П., Мищенко В. С., Шабад Л. М.* О природных источниках канцерогенных углеводородов.— Гигиена и санитария, 1978, № 8, с. 39—43.
88. *Ильницкий А. П., Виноградов В. Н., Рябчук В. К. и др.* Опыт ретроспективного изучения канцерогенного углеводорода бенз(а)пирена в биосфере.— Докл. АН СССР, 1979, № 1, с. 254—257.
89. *Ильницкий А. П., Клубков В. Г., Мищенко В. С. и др.* Материалы к обоснованию допустимой концентрации бенз(а)пирена в почве.— В кн.: Канцерогенные вещества в окружающей среде: Тр. расширенного пленума Комитета по канцероген. веществам. М.: Гидрометеиздат, 1979, с. 72—75.
90. *Ильницкий А. Н., Краснянская П. Н., Соленова Л. Г. и др.* Содержание бенз(а)пирена в сельскохозяйственных растениях.— В кн.: Растения и химические канцерогены. Л.: Наука, 1979, с. 139—142.
91. *Ильницкий А. П., Лембик Ж. Л., Соленова Л. Г., Шабад Л. М.* О распределении канцерогенных углеводородов в пресноводных водоемах.— В кн.: Канцерогенные вещества в окружающей среде: Тр. расширенного пленума Комитета по канцерогенным веществам. М.: Гидрометеиздат, 1979, с. 48—53.
92. *Ильницкий А. П., Мищенко В. С., Шабад Л. М.* Природные источники канцерогенных углеводородов.— В кн.: Канцерогенные вещества в окружающей среде: Тр. расширенного пленума Комитета по канцерогенным веществам. М.: Гидрометеиздат, 1979, с. 25—29.
93. *Информация «Защита атмосферы»:* Рекомендации к проблеме «Снижение загрязнения воздуха канцерогенными веществами отработавших газов автомобилей». М.; Берлин; Научн. техн. центр автомобилестроения ГДР; ОНЦ АМН СССР, 1978.—180 с.

94. *Йогансен М. Г., Плисс Г. Б., Васильева И. А.* Реакция органических культур мочевого пузыря крыс на действие канцерогенных нитрозосоединений.— Эксперим. онкология, 1983, № 4, с. 28—32.
95. *Игра А. Р., Велдре И. А., Карлова С. А. и др.* Динамика содержания предшественников N-нитрозосоединений в поверхностных и подземных водах.— В кн.: Канцерогенные N-нитрозосоединения и их предшественники— образование и определение в окружающей среде: Тез. IV Всесоюз. симпозиум. Таллин, 1981, с. 60—63.
96. *Казаков Е. И., Молчанова И. В.* О канцерогенности продуктов скоростного пиролиза бурого угля.— В кн.: Канцерогенные вещества в окружающей среде: Тр. расширенного пленума Комитета по канцерогенным веществам. М.: Гидрометеиздат, 1979, с. 105—108.
97. *Калве Р. Э., Канн Ю. М., Холлер У. Х.* Определение окиси азота микрокулометрическим детектором КСД-41.— В кн.: Тр. Таллин. политехн. ин-та; № 447. Вопросы повышения качества пищевых продуктов. Таллин, 1978, с. 61—65.
98. *Канн Ю. М., Каск К. А., Таутс О. В., Рая К. К.* Об определении нитрозаминов в пищевых продуктах: Сообщ. 1.— Тр. Таллин. политехн. ин-та, 1973, № 331, с. 109—116.
99. *Канн Ю. М., Калве Р. Э., Рая К. К., Таутс О. В.* Образование N-нитрозаминов в пищевых продуктах при их технологической обработке.— В кн.: Теоретические и практические вопросы питания: Материалы конф. Вильнюс, 1977, с. 52—53.
100. *Канн Ю. М., Кульдяэ Л. А., Пальмисте П. В. и др.* Образование и содержание N-нитрозодиметиламина в амидопирине.— В кн.: Канцерогенные N-нитрозосоединения и их предшественники— образование и определение в окружающей среде: Тез. IV Всесоюз. симпозиум, Таллин, 1981, с. 48—49.
101. *Канцерогенные вещества в водоемах Эстонии:* Тр. Ин-та эксперим. и клин. медицины МЗ ЭССР.— Таллин, 1979.—124 с.
102. *Канцерогенные вещества в окружающей человека среде/* Под ред. Л. М. Шабада, А. П. Ильницкого.— Budapest: Szabványkiado, 1979.—500 с.
103. *Кертес М.* Канцерогенные полициклические ароматические углеводороды в загрязнении атмосферного воздуха: Дис. ... канд. биол. наук.— Будапешт, 1977.—230 с.
104. *Кеса Л. Ю., Кадакас В. В.* Характеристика мегалогепатоцитов, образующихся под действием диэтилнитрозамина у мышей.— Сб. науч. тр. Ин-та эксперим. и клин. медицины МЗ ЭССР. Таллин, 1975, т. 2, с. 125—131.
105. *Киреева И. С.* О задачах и методических подходах к гигиеническому изучению канцерогенов в атмосферном воздухе.— Гигиена и санитария, 1982, № 6, с. 10—13.
106. *Киреева И. С., Янышева Н. Я.* К вопросу о содержании бенз(а)пирена в овощных культурах, выращенных на почвах с различным уровнем загрязнения.— В кн.: Эпидемиология и генез рака желудка. Вильнюс, 1974, с. 134—136.
107. *Книжников В.* Проблема пороговости и гигиеническая регламентация канцерогенных факторов окружающей среды.— Вопр. онкологии, 1983, № 6, с. 67—80.
108. *Ковда В. А.* Биогеохимические циклы в природе и их нарушения человеком.— В кн.: Биогеохимические циклы в биосфере. М.: Наука, 1976, с. 19—85.
109. *Коган Ю. Л.* О динамике содержания бенз(а)пирена в почве при применении нэрозина.— В кн.: Вопросы профилактики загрязнения внешней среды, в частности водоемов, канцерогенными веществами. Горький, 1972, с. 73—77.
110. *Колонова О. К., Слепян Э. И.* Структурная реакция корнеплода моркови и клубня картофеля на воздействие N-нитрозо-N-метилмочевны и N-нитрозодиметиламина.— В кн.: Растения и химические канцерогены. Л.: Наука, 1979, с. 45—47.
111. *Константинов В. Г.* Основные пути снижения канцерогенной опасности в производстве алюминия.— Профессиональный рак, 1981, вып. 2, с. 52—54.

112. *Костюковский Я. Л., Архипов Г. Н., Меламед Д. Б., Жукова Г. Ф.* Канцерогенные N-нитрозамины в пищевых продуктах.— Журн. Всесоюз. хим. о-ва им. Д. И. Менделеева, 1978, № 4, с. 406—410.
113. *Костюковский Я. Л., Меламед Д. Б.* Методы анализа N-нитрозаминов в объектах внешней среды.— Гигиена и санитария, 1978, № 1, с. 63—68.
114. *Костюковский Я. Л., Меламед Д. Б.* N-нитроамины в отечественных пищевых продуктах.— В кн.: Канцерогенные N-нитрозосоединения — действие, образование, определение: Мат. III симпозиум. Таллин, 1978, с. 193—194.
115. *Костюковский Я. Л., Меламед Д. Б.* Оценка степени загрязненности некоторых морепродуктов канцерогенными N-нитроаминами.— В кн.: Тез. докл. 14-й Тихоокеан. науч. конф. Хабаровск, 1979, с. 88—89.
116. *Костюковский Я. Л., Меламед Д. Б., Нестерин М. Ф.* Метод определения афлатоксинов в растительных продуктах.— Прикл. биохимия и микробиология, 1981, № 5, с. 759—765.
117. *Краснощечкова Н. С.* Градостроительные средства улучшения окружающей среды Москвы.— В кн.: Градостроительство и вопросы охраны окружающей среды. Киев: Будівельник, 1975, с. 29—37.
118. *Крестовская Т. В., Слепян Э. И., Калинина И. А.* Влияние бенз(а)пирена на Allium сера.— В кн.: Растения и химические канцерогены. Л.: Наука, 1979, с. 38—41.
119. *Кузьменко Н. М., Диденко Г. Г., Куринный А. И. и др.* Отдаленные последствия при действии пестицидов.— Гигиена и санитария, 1980, № 9, с. 88—90.
120. *Кузьменко Н. М., Петровская О. Г., Диденко Г. Г.* Направление и обоснование исследований при изучении бластомогенных свойств пестицидов.— Гигиена применения, токсикология пестицидов и клиника отравлений, 1981, № 12, с. 113—117.
121. *Курляндский Б. А.* О некоторых дискуссионных аспектах проблемы пороговости в связи с регламентированием химических канцерогенов.— Вопр. онкологии, 1983, № 6, с. 80—84.
122. *Лембик Ж. Л.* Изучение распределения и некоторых факторов деструкции бенз(а)пирена в пресноводном водоеме: Автореф. дис. ... канд. биол. наук.— М., 1977.—20 с.
123. *Лембик Ж. Л.* О некоторых природных факторах деструкции бенз(а)пирена в пресноводных водоемах.— В кн.: Канцерогенные вещества в окружающей среде: Тр. расширенного пленума Комитета по канцерогенным веществам. М.: Гидрометеоиздат, 1979, с. 56—60.
124. *Ливеровский А. А., Шмулевская Э. И., Романовская Л. С. и др.* Образование 3,4-бензпирена при пироленном распаде частей дерева и некоторых компонентов древесины.— Лесн. журн., 1972, № 2, с. 99—103.
125. *Линдберг Э. Я., Аудере А. К., Безиня А. К.* К вопросу изучения содержания нитратов в подземных водах ЛатвССР.— В кн.: Канцерогенные N-нитрозосоединения — действие, синтез, содержание: Материалы I симпозиум. Таллин, 1973, с. 17—19.
126. *Люминесцентная битуминология* / Под ред. В. Н. Флоровской.— М.: Изд-во Моск. ун-та, 1975.—192 с.
127. *Макарова А. И.* Определение содержания нитроаминов в растениях.— Бюл. ВНИИ удобрений им. Прянишникова, 1979, № 1, с. 7—9.
128. *Мархинин Е. К., Подклетнов Н. Е., Збруева А. И.* Аминокислоты, углеводороды и другие ароматические соединения в ювенильном вулканическом пепле.— Докл. АН СССР, 1975, с. 1438—1440.
129. *Мархинин Е. К.* Вулканы и жизнь: Проблемы биовулканологии.— М.: Мысль, 1980.—196 с.
130. *Межевич Д. В., Подлужный Г. И., Костюковский Я. Л., Меламед Д. Б.* Влияние высоких доз минеральных удобрений на биохимический состав травы, содержание нитратов и нитроаминов в мясе крупного рогатого скота.— В кн.: Минеральные удобрения и качество пищевых продуктов. Таллин, 1980, с. 96—99.
131. *Межевич Д. В., Подлужный Г. И., Костюковский Я. Л., Меламед Д. Б.* Минеральные удобрения и содержание нитратов и нитроаминов в про-

- дуктах животноводства.— В кн.: Канцерогенные N-нитрозосоединения и их предшественники — образование и определение в окружающей среде: Тез. IV Всесоюз. симпозиум. Таллин, 1981, с. 47—48.
132. Меламед Д. Б., Костюковский Я. Л. Анализ N-нитрозаминов в продуктах растительного происхождения.— *Вопр. питания*, 1978, № 6, с. 64—68.
  133. Меламед Д. Б., Костюковский Я. Л. N-нитроамины в молочных продуктах.— *Вопр. питания*, 1980, № 4, с. 70—71.
  134. Меркис А. И. Геотропическая реакция растений.— Вильнюс: Минтис, 1973.—264 с.
  135. Меррей Дж. Эпидемиология рака в Африке.— В кн.: Тр. VIII Междунар. противоракового конгресса, 1963, 1, с. 184—190.
  136. *Метаболизм химических загрязнителей биосферы в растениях* / Под ред. С. В. Дурмишадзе — Тбилиси: Мецниереба, 1979.—195 с.
  137. *Методические рекомендации по исследованию канцерогенных свойств химических веществ и биологических продуктов в хронических опытах на животных*.— М.; Л.: МЗ СССР, 1981.—17 с.
  138. *Минеральные удобрения и качество пищевых продуктов*: Тез. докл. Респ. симпозиум. (25—26 сент., 1980).— Таллин, 1980.—221 с.
  139. Михайловский Н. Я., Королев А. А., Ильницкий А. П. и др. О возможности перехода канцерогенных N-нитроаминов из водной среды в растения.— В кн.: Растения и химические канцерогены. Л.: Наука, 1979, с. 92—93.
  140. Мишустин Е. Н. Выступление на годовичном собрании АН СССР 2—3 марта 1983 г.— *Вестн. АН СССР*, 1983, № 6, с. 42—44.
  141. Мишустин Е. Н., Лебедев Е. М., Черепков Н. Н. Интенсификация химизации в земледелии об охране природы.— В кн.: Охрана природы и применение химических средств в сельском и лесном хозяйстве. Л.: Наука, 1981, с. 34—39.
  142. Мищенко В. С. О происхождении фонового уровня бенз(а)пирена в окружающей среде и его возможной биологической роли: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1979.—21 с.
  143. Мищенко В. С., Ильницкий А. П. О синтезе канцерогенного углеводорода бенз(а)пирена некоторыми злаковыми растениями.— В кн.: Синтез, метаболизм и роль углеводородов в живых системах: Тез. докл. Пущино, 1977, с. 19—20.
  144. Мочалов В. И. Афлатоксин в молоке и молочных продуктах.— М.: ЦНИИТЭИмясомолпром СССР, 1980, с. 1—16.
  145. Мухин А. М., Пономарев В. В. Синтез и эволюция органического вещества в вулканах и гидротермах.— В кн.: Гидротермальный процесс в областях тектоно-магматической активности. М.: Наука, 1977, с. 104—110.
  146. Напалков Н. П., Дикун П. П., Плисс Г. Б. Гигиенические проблемы химического канцерогенеза.— В кн.: Гигиенические проблемы радиационного и химического канцерогенеза: Сб. науч. тр. М., 1979, с. 12—19.
  147. Напалков Н. П., Мерабишвили В. М., Церковный Г. Ф., Преображенский М. М. Заболеваемость населения СССР злокачественными новообразованиями за период с 1970 по 1980 гг.— *Вопр. онкологии*, 1982, № 10, с. 26—71.
  148. Наумова Т. В., Слепян Э. И. Предварительные результаты исследования влияния бенз(а)пирена на интенсивность фотосинтеза семядольных хвощиков *Picea abies* и сравнительное содержание в них каробина и суммы хлорофилла «а» и хлорофилла «б».— В кн.: Растения и химические канцерогены. Л.: Наука, 1979, с. 48—49.
  149. Невзорова А. И., Воеводин А. В., Ямшанов В. А., Калинина Л. А. Влияние дозровок азотных удобрений и обработки бетаноном на накопление нитратов, нитритов, нитроаминов и бенз(а)пирена в столовой свекле.— В кн.: Канцерогенные N-нитрозосоединения и их предшественники — образование и определение в окружающей среде.— Тез. IV Всесоюз. симпозиум. Таллин, 1981, с. 13—15.
  150. Нееруцкий С. Ф., Попов В. А., Приседский Ю. Г., Еремка Е. В. Закономерности проникновения химических загрязнителей в организм высшего растения.— В кн.: Проблемы фитогигиены и охрана окружающей среды. Л., 1981, с. 104—108.

151. *Нейман И. М.* Канцерогены и пищевые продукты.— М.: Медицина, 1972.— 152 с.
152. *Неменко Б. А., Молдакулова Н. М., Сабанбаева Г. С., Мазина Н. А.* Загрязнение атмосферы г. Алма-Аты канцерогенным веществом 3,4-бензпиреном.— В кн.: Эпидемиология злокачественных новообразований: Тр. II Всесоюз. конф. по эпидемиологии злокачественных новообразований. Алма-Ата, 1970, с. 140—142.
153. *Никифорова Е. М., Теплицкая Т. А.* Органические загрязнители в почвах придорожных экосистем.— В кн.: Техногенные потоки веществ в ландшафтах и состояние экосистем. М.: Наука, 1981, с. 230—250.
154. *Новожилов Ю. К., Слепян Э. И.* Стимуляция каллюсогенеза и подавление ризогенеза у побегов *Salix fragilis* при воздействии N-нитрозодиметламина и N-нитрозодиэтиламина.— В кн.: Растения и химические канцерогены. Л.: Наука, 1979, с. 13—15.
155. *Норкина Е. Ю., Слепян Э. И., Калинин И. А.* Поглощение бенз(а)пирена проростками ели (*Picea abies* (L.) Karst.).— *Вопр. онкологии*, 1977, № 3, с. 90—91.
156. *Норкина Е. Ю., Слепян Э. И.* Влияние химических канцерогенов на морфологию проростка и дифференциацию трахенд *Picea abies*.— В кн.: Растения и химические канцерогены. Л.: Наука, 1979, с. 33—35.
157. *Нурядыев С. К., Аронский А. И., Мухамедназарова О. М., Базарова Р. И.* Определение содержания нитритов в пищевых продуктах.— В кн.: Канцерогенные N-нитрозосоединения—действие, синтез, определение: Мат. I симпоз. Таллин, 1973, с. 19—20.
158. *Об охране окружающей среды.*— М.: Изд-во полит. лит., 1981.—384 с.
159. *Органическая геохимия* / Под ред. Дж. Эглинтон и М. Мэрфи.— Л.: Недра, 1974.—487 с.
160. *Охрана природы и применение химических средств в сельском и лесном хозяйстве* / Под ред. Э. И. Слепяна.— Л.: Наука, 1981.—145 с.
161. *Паальме Л. П., Кирсо У. Э., Урбас Э. Р.* Является ли бенз(а)пирен индикатором канцерогенного загрязнения?— *Вопр. онкологии*, 1983, № 7, с. 74—80.
162. *Павлова Н. А., Донина И. Л.* Значение растворимости бенз(а)пирена в воде для его перехода из почвы в растения.— В кн.: Растения и химические канцерогены. Л.: Наука, 1979, с. 99—100.
163. *Папонова И. Т., Маслова В. Н.* Влияние N-нитрозозтилмочевины на *Agabidopsis thaliana*.— В кн.: Биогеография и краеведение. Пермь, 1971, вып. 1, с. 123—129.
164. *Перельгин В. М., Тонкопий Н. И., Перцовская А. Ф. и др.* Гигиеническое обоснование допустимого уровня бенз(а)пирена в почве.— *Гигиена и санитария*, 1980, № 8, с. 14—17.
165. *Петров Н. Н.* Общее учение об опухолях в кратком изложении.— М.; Л.: Госиздат, 1926.—239 с.
166. *Петровская О. Г., Кузьменко Н. М.* Новые данные о бластомогенном действии хлорофоса.— *Профессиональный рак*, 1981, вып. 2, с. 103—105.
167. *Пименова В. В., Жукова Г. Ф., Божков В. Н. и др.* Содержание канцерогенных N-нитрозосоединений в продуктах питания населения Смоленской области.— В кн.: Канцерогенные N-нитрозосоединения и их предшественники— образование и определение в окружающей среде: Тез. IV Всесоюз. симпоз. Таллин, 1981, с. 19—20.
168. *Пинигин М. А., Корниенко А. П., Печенникова Е. В.* Гигиенические аспекты распределения концентраций атмосферных загрязнений.— В кн.: Методические и теоретические вопросы гигиены атмосферного воздуха: Сб. науч. тр. М., 1976, с. 75—79.
169. *Плисс Г. Б.* О пороговости бластомогенного эффекта и гигиеническом нормировании бластомогенов.— В кн.: *Вопр. гигиенического нормирования при изучении отдаленных последствий воздействия промышленных веществ.* М.: Медицина, 1972, с. 141—146.
170. *Плисс Г. Б., Забежинский М. А.* Современное состояние вопроса о переносе данных экспериментальных исследований по изучению действия химических соединений в область профессиональных опухолей у человека.— В кн.:



- Современные проблемы онкологии: Сб. НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова. Л., 1967, с. 109—117.
171. Плисс Г. Б., Вольфсон Н. И. О канцерогенном действии 8-оксихинолина.— *Вопр. онкологии*, 1970, № 8, с. 67—69.
  172. Плисс Г. Б., Забежинский М. А. О канцерогенных свойствах производных симметричного триамина.— *Вопр. онкологии*, 1970, № 1, с. 82—85.
  173. Плисс Г. Б., Худолей В. В. К вопросу об опухолеродном действии *Pteridium aquilinum*.— В кн.: *Растения и химические канцерогены*. Л.: Наука, 1979, с. 109—112.
  174. Плисс Г. Б., Худолей В. В. Онкогенез и канцерогенные факторы у низших позвоночных и беспозвоночных животных.— В кн.: *Экологическое прогнозирование*. М.: Наука, 1979, с. 167—185.
  175. Плисс Г. Б., Забежинский М. А. Потенциальные последствия влияния удобрений и пестицидов на животные организмы.— В кн.: *Охрана природы и применение химических средств в сельском и лесном хозяйстве*. Л.: Наука, 1981, с. 105—110.
  176. Плисс Г. Б., Худолей В. В. Использование аквариумных рыб для ускоренной оценки канцерогенной активности химических соединений: *Метод. рекомендации*. Л., 1983.—13 с.
  177. Плисс М. Б., Карпиловская Е. Д., Дьяконова Н. К. Изучение возможных канцерогенных свойств гербицида ланацила.— В кн.: *Рациональное питание*. Киев: Здоров'я, 1977, с. 90—92.
  178. Покровский А. А. Метаболические аспекты фармакологии и токсикологии пищи.— М.: Медицина, 1979, с. 1—183.
  179. Покровский А. А., Кравченко Л. В., Тутельян В. А. Афлатоксины.— М.: ВИНТИ, 1977, т. 8.—108 с.— (Сер. Токсикология).
  180. Покровский А. А., Костюковский Я. Л., Меламед Д. Б., Медведев Ф. А. Определение содержания N-нитрозаминов в мясе и мясных продуктах.— *Вопр. питания*, 1978, № 2, с. 65—72.
  181. Пожарисский К. М. Микробы и рак.— *Архив патологии*, 1979, № 4, с. 72—79.
  182. Пожарисский К. М., Анисимов В. Н. О роли эндокринной системы в развитии экспериментальных опухолей кишечника.— *Патология, физиология и эксперим. терапия*, 1975, № 1, с. 47—49.
  183. *Продукты вулканизма как полезные ископаемые*.— М.: Наука, 1975.—180 с.
  184. Прокофьева Л. Г., Меламед Д. Б., Костюковский Я. Л. Нитрозамины в резинах и резиновых изделиях.— В кн.: *Канцерогенные N-нитрозосоединения и их предшественники—образование и определение в окружающей среде: Тез. IV Всесоюз. симпоз.* Таллин, 1981, с. 22—23.
  185. Рамад Ф. Основы прикладной экологии.— Л.: Гидрометеиздат, 1981.—544 с.
  186. Ранчялис В. П. Некротическая пестролистность бобовых, индуцируемая алкилирующими соединениями с канцерогенной активностью, а также комплексонами.— В кн.: *Растения и химические канцерогены*. Л.: Наука, 1979, с. 52—53.
  187. *Растения и химические канцерогены* / Под ред. Э. И. Слепяна.— Л.: Наука, 1979.—206 с.
  188. Ровинский Ф. Я., Алексеева Т. А., Теплицкая Т. А. Исследование фонового содержания ПАУ в воздухе.— *Метеорология и гидрология*, 1979, № 6, с. 41—45.
  189. *Роль эндогенных факторов в развитии лейкозов* / Под ред. М. О. Раушенбаха.— М.: Медицина, 1974.—240 с.
  190. Ронов А. Б. Вулканизм, карбонатонакопление, жизнь.— В кн.: *Палеонтология докембрия и раннего кембрия*. Новосибирск, 1976, с. 28—30.
  191. Роома М. Я. Метод определения нитратов, основанный на восстановлении их при помощи кадмиевой колонки.— В кн.: *Минеральные удобрения и качество пищевых продуктов*. Таллин, 1980, с. 121—129.
  192. Роома М. Я., Яковлева Е. С., Лугоя Х. И. Сравнительное изучение содержания нитратов в растительных продуктах в 1969/70 г. и 1978/79 г.—

- В кн.: Минеральные удобрения и качество пищевых продуктов. Таллин, 1980, с. 161—163.
193. Рубенчик Б. Л. О канцерогенной активности продуктов метаболизма живых организмов.— Успехи совр. биологии, 1968, № 2/5, с. 294—304.
  194. Рубенчик Б. Л. Биохимия канцерогенеза.— Киев: Здоров'я, 1977.—191 с.
  195. Рубенчик Б. Л. Питание, канцерогены и рак.— Киев: Наук. думка, 1979.—220 с.
  196. Рубенчик Б. Л., Боцман Н. Е., Горбань Г. П. О канцерогенном действии гербицида монурона.— Вopr. онкологии, 1970, № 10, с. 51—53.
  197. Рубенчик Б. Л., Боцман Н. Е., Горбань Г. П. и др. Связь между химической структурой и канцерогенной активностью производных мочевины.— Онкология, 1973, вып. 4, с. 10—16.
  198. Рубенчик Б. Л., Костюковский Я. Л., Меламед Д. Б. Профилактика загрязнений пищевых продуктов канцерогенными веществами.— Киев: Здоров'я, 1983.—160 с.
  199. Ручковский Б. С., Тиктин Л. А., Драга Н. В., Глушков П. В. О содержании диметилнитрозамина и нитрита натрия в некоторых сортах колбас киевского производства.— В кн.: Канцерогенные N-нитрозосоединения и их предшественники — образование и определение в окружающей среде: Тез. IV Всесоюз. симпоз., Таллин, 1981, с. 10—11.
  200. Салаямон Л. С. Рак и дисфункция клетки.— Л.: Наука, 1974.—320 с.
  201. Саноцкий И. В., Фоменко В. Н. Отдаленные последствия влияния химических соединений на организм.— М.: Медицина, 1979.—210 с.
  202. Сафина Г. Ф. Дыхательный газообмен и окислительное деметилирование ксенобиотиков в корнях пшеницы: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Казань, 1981.—24 с.
  203. Серковская Г. С., Сафонова Г. И. Определение группового углеводородного состава и бенз(а)пирена в нефти различных месторождений.— В кн.: Канцерогенные вещества в окружающей среде: Тр. расширенного пленума Комитета по канцерогенным веществам. М.: Гидрометеиздат, 1979, с. 90—95.
  204. Сидоренко С. А. Главнейшие возрастные «эпохи» и основные геолого-тектонические условия накопления биогенного органического вещества в докембрии.— В кн.: Палеонтология докембрия и раннего кембрия. Новосибирск, 1976, с. 26—28.
  205. Слепян Э. И. Проблемы тектологии высших растений в нормологическом и патологическом аспектах.— В кн.: Тез. докл. IV сов. по филогении растений. М., 1971, с. 27—32.
  206. Слепян Э. И. Патологические новообразования и их возбудители у растений.— Л.: Наука, 1973.—512 с.
  207. Слепян Э. И. Бластомогены и растения.— М.: Знание, 1977.—64 с.
  208. Слепян Э. И. Химические трансформеры и патология растений.— Защита растений, 1978, № 9, с. 18—19.
  209. Слепян Э. И. N-нитрозосоединения как химические трансформеры и их воздействие на высшие растения.— В кн.: Канцерогенные N-нитрозосоединения — действие, образование, определение: Тез. III. симпоз, Таллин, 1978, с. 109—111.
  210. Слепян Э. И. Комплексная проблема «Растения и химические канцерогены», ее определение, содержание и значение для науки, народного хозяйства, здравоохранения, охраны и оздоровления окружающей природной среды.— В кн.: Растения и химические канцерогены. Л.: Наука, 1979, с. 5—11.
  211. Слепян Э. И. Трансформирующие элементы и соединения в биосфере и растения.— В кн.: Изучение загрязнения окружающей природной среды и его влияние на биосферу. Л.: Гидрометеиздат, 1979, с. 54—58.
  212. Слепян Э. И. О содержании проблемы «Биосфера и химические канцерогены».— В кн.: Растения и химические канцерогены. Л.: Наука, 1979, с. 198—200.
  213. Слепян Э. И. Фитогигиена — раздел общей и сравнительной гигиены, ее обоснование и значение для сохранения биосферы, сельского и лесного

- хозяйства и здравоохранения.— В кн.: Проблемы фитогигиены и охрана окружающей среды. Л.: Наука, 1981, с. 5—7.
214. Слепян Э. И. Химические средства в сельском, лесном и рыбном хозяйстве и в зеленом строительстве и проблема нарушения и восстановления экологических систем.— В кн.: Охрана природы и применение химических средств в сельском и лесном хозяйстве. Л., 1981, с. 5—34.
  215. Слепян Э. И. Установление закономерностей нарушения и восстановления экологических систем — необходимое условие сохранения живой оболочки Земли.— В кн.: Рациональное использование природных ресурсов и охрана окружающей среды. Л., 1981, с. 99—104.
  216. Слепян Э. И. Патологическая морфология и ее значение для исследования экологических закономерностей онтогенеза и эволюции.— В кн.: Современные проблемы эволюции морфологии животных. М.: Наука, 1981, с. 95—96.
  217. Слепян Э. И. Фитогигиена, загрязнение растений и мониторинг состояния окружающей среды.— Труды Ин-та эксперим. метеорологии ГК СССР по гидрометеорологии и контролю природной среды, 1983, вып. II(97), с. 81—94.
  218. Слепян Э. И. Стратегии озеленения, категории растений — озеленителей и проблемы сохранения и оздоровления городской природной среды.— В кн.: Озеленение, проблемы фитогигиены и охрана городской природной среды. Л., 1984, с. 138—230.
  219. Слепян Э. И., Котин А. М. Индукция водорастворимым канцерогенным соединением имино-ди(пара-диметиламинофенил)метиленимином-аураином-00 гипертрофии клеточек проростков цветковых растений и предотвращение этой гипертрофии актиномицином Д.— Докл. АН СССР, 1971, №3, с. 234—237.
  220. Слепян Э. И., Вилкова Н. А., Шапиро И. Д. Патологические изменения в строении развивающихся зерновок *Triticum aestivum* L., пораженных *Eugaster integriceps* Put., в связи с особенностями его трофического режима в процессе онтогенеза.— Изв. АН СССР. Сер. биол., 1972, №2, с. 287—291.
  221. Слепян Э. И., Габараева Н. И. Реакция проростков цветковых растений на воздействие N-нитрозо-N-метилмочевины.— Вопр. онкологии, 1975, №5, с. 94—98.
  222. Слепян Э. И., Норкина Е. Ю. Морфологическая реакция проростков *Picea abies* (L.) Karst. на воздействие N-нитрозосоединений.— В кн.: Канцерогенные N-нитрозосоединения — действие, синтез, определение: Тез. I симпоз. Таллин, 1973, с. 105—106.
  223. Слепян Э. И., Шейнерман Н. А., Андреева Э. А. и др. Содержание бенз(а)-пирена в опадающих листьях *Crataegus cuneata*, *Viburnum opulus*, *Salix aurita*, *Betula verrucosa* и в хвое *Pinus sylvestris*.— В кн.: Растения и химические канцерогены. Л.: Наука, 1979, с. 177—179.
  224. Слепян Э. И., Шейнерман Н. А., Гребень А. Е. и др. Бенз(а)пирен в опадающих листьях липы, тополя и ясеня городских зеленых насаждений.— В кн.: Канцерогенные вещества в окружающей среде: Тр. расширенного пленума Комитета по канцерогенным веществам. М.: Гидрометеоиздат, 1979, с. 76—79.
  225. Слепян Э. И., Шейнерман Н. А., Кольчевский А. Н. Бенз(а)пирен в *Nurogymnis physodes* (L.) nyl и *Parmelia sulcata* tayl., произрастающих на коре *Betula pendula* Roth., *Populus tremula* L. *Pinus sylvestris* L. в лесопарковой зоне Ленинграда, лишеноиндикация и экологический мониторинг.— В кн.: Проблемы фитогигиены и охрана окружающей среды. Л.: Наука, 1981, с. 145—152.
  226. Слепян Э. И., Ривкина О. А. Сравнительная некрогенная активность мочевины, тиомочевины и N-нитрозо-N-метилмочевины при воздействии на высшие растения (результаты исследования *Salix fragilis* L.).— В кн.: Озеленение, проблемы фитогигиены и охрана городской природной среды. Л., 1984, с. 96—132.
  227. Смирнов Б. М. Экологические проблемы атмосферы Земли.— Успехи физ. наук, 1975, 117, с. 313—332.

228. *Смирнов Г. А.* Исследование содержания бенз(а)пирена в почве и растительности в районе аэродрома.— *Вопр. онкологии*, 1970, № 5, с. 83.
229. *Смирнов Г. А.* Двигатели автотранспорта, загрязнение атмосферы канцерогенами и его профилактика.— В кн.: *Канцерогены и биосфера*. М., 1980, с. 20—28.
230. *Созинов Н. А.* Малые элементы в углеродистых отложениях докембрия и фанерозоя.— В кн.: *Палеонтология докембрия и раннего кембрия*. Новосибирск, 1976, с. 158—159.
231. *Стрельцова В. Н., Москалев Ю. И.* Бластомогенное действие ионизирующей радиации.— М.: Медицина, 1964.—383 с.
232. *Таутс О., Лайголе У.* Определение N-нитрозаминов в сыре.— В кн.: *Канцерогенные N-нитрозосоединения — действие, образование, определение: Мат. III симпоз.* Таллин, 1978, с. 199—200.
233. *Тезисы* доклада симпозиума «Опухоли прудовых и дикоживущих рыб — причины и меры борьбы».— Таллин, 1983.—57 с.
234. *Теплицкая Т. А.* Обнаружение полициклических углеводородов в органическом веществе изверженных пород.— В кн.: *Тр. I Межвуз. конф. пед. институтов по спектроскопии и радиофизике*. М., 1965, с. 66.
235. *Терасмаа Т. А.* О цитогенетическом действии некоторых химических мутагенов на ель обыкновенную.— *Цитология и генетика*, 1976, № 1, с. 61—63.
236. *Тийдт Т.* Краткая характеристика сланцевых смол полукоксования.— *Тр. по физиологии и биохимии растений*, 1975, вып. 4, с. 99—105. (Учен. зап. Тартус. ун-та, 362).
237. *Тонкопий Н. И., Розанова В. Я.* Некоторые экспериментальные данные о влиянии бенз(а)пирена на почву и растения.— В кн.: *Санитарная охрана почвы: Тез. докл. Всесоюз. совещ. по актуальным вопросам санитарной охраны почвы населенных мест*. М., 1971, с. 85—86.
238. *Тонкопий Н. И., Розанова В. Я., Миц И. М.* К вопросу о накоплении бенз(а)пирена в почве.— *Гигиена и санитария*, 1973, № 4, с. 112—113.
239. *Тонкопий Н. И., Шестопалова Г. Е., Розанова В. Я.* Некоторые факторы, определяющие деградацию бенз(а)пирена в почве.— В кн.: *Канцерогенные вещества в окружающей среде: Тр. расшир. пленума Комитета по канцерогенным веществам*. М.: Гидрометеиздат, 1979, с. 65—68.
240. *Точарина М. Г.* Содержание нитратов в овощах, поступающих для снабжения населения города Свердловска.— В кн.: *Минеральные удобрения и качество пищевых продуктов*. Таллин, 1980, с. 181—183.
241. *Турусов В. С., Парфенов Ю. Д.* Проблема порога в химическом канцерогенезе.— *Вопр. онкологии*, 1982, № 12, с. 88—97.
242. *Удельнова Т. М., Бойченко Е. А.* Состав синезеленых водорослей и их биохимические функции в докембрии.— В кн.: *Палеонтология докембрия и раннего кембрия*. Новосибирск, 1976, с. 61—62.
243. *Уйбу Я. А., Роома М. Я., Силдам К. А.* Изучение содержания нитрозаминов и их предшественников — нитритов и нитратов при квашении огурцов.— В кн.: *Канцерогенные N-нитрозосоединения и их предшественники — образование, определение в окружающей среде: Тез. IV Всесоюз. симпоз.* Таллин, 1981, с. 67—68.
244. *Уйбу Я. А., Роома М. Я., Херне В. А.* Образование нитрозодиметиламина при квашении огурцов.— В кн.: *Сб. тез. докл. IV Респ. съезда эпидемиологов, микробиологов, инфекционистов и гигиенистов ЭССР*. Таллин, 1982, с. 225—226.
245. *Файф У., Прайс Н., Томпсон А.* Флюиды в зеленой коре.— М.: Мир, 1981.—436 с.
246. *Флоровская В. Н., Пиковский Ю. И., Теплицкая Т. А.* К геохимии углеродистых веществ в гидротермальном минералообразовании.— В кн.: *Гидротермальные минералообразующие растворы областей активного вулканизма*. Новосибирск: Наука, 1974, с. 143—146.
247. *Хесина А. Я., Смирнов Г. А., Кривошеева Л. В. и др.* К вопросу о загрязнении атмосферного воздуха крупного города полициклическими ароматическими углеводородами.— *Гигиена и санитария*, 1979, № 11, с. 61—63.

248. Хесина А. Я., Смирнов Г. А., Шабад Л. М. и др. Сравнительные исследования полициклических ароматических углеводородов в объектах окружающей человека среды.— Гигиена и санитария, 1979, № 6, с. 39—43.
249. Хесина А. Я., Смирнов Г. А., Шабад Л. М. и др. О загрязнении атмосферного воздуха крупного города полициклическими ароматическими углеводородами.— В кн.: Снижение токсичности отработавших газов двигателей внутреннего сгорания: Докл. симпоз. с участием специалистов стран— членов СЭВ (3—9 дек. 1978 г., Москва). М., 1981, с. 37—42.
250. Хиггинсон Д. Окружающая среда и рак.— Здоровье мира, 1978, авг., с. 22—27.
251. Хисамутдинова Р. И., Айджанов М. М., Кулманов М. Е. Содержание нитритов в некоторых продуктах.— В кн.: Канцерогенные N-нитрозосоединения и их предшественники — образование и определение в окружающей среде: Тез. IV Всесоюз. симпоз. Таллин, 1981, с. 79—80.
252. Худoley В. В. Опухолевый рост у амфибий.— Успехи соврем. биологии, 1976, № 2, с. 306—318.
253. Худoley В. В. Сравнительный анализ опухолевого роста.— Журн. общей биологии, 1976, № 2, с. 242—254.
254. Худoley В. В. Разработка и применение экспресс-систем биотестирования химических канцерогенных соединений на низших позвоночных и бактериях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Л., 1983.—49 с.
255. Худoley В. В., Сиренко О. А. Возникновение опухолей у двустворчатых моллюсков *Unio pictorum* под влиянием нитрозосоединений.— Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1977, № 5, с. 577—579.
256. Худoley В. В., Боговский С. П. Опухоли гидробионтов и мониторинг канцерогенных загрязнений водной среды.— Успехи соврем. биологии, 1982, № 3, с. 466—472.
257. Цыбань А. В., Шабад Л. М., Хесина А. Я. и др. Циркуляция и биодegradация канцерогенного углеводорода бенз(а)пирена в морской среде.— Докл. АН СССР, 1980, № 6, с. 1490—1493.
258. Чепинога О. П. Пестициды, исследованные на наличие бластомогенных мутагенных, эмбриотоксических, гонадотоксических свойств и полученные результаты.— Гигиена применения, токсикология пестицидов и клиника отравлений, 1970, № 8, с. 30—40.
259. Чепинога О. П., Рубенчик Б. Л., Диденко Г. Г. Канцерогенное действие пестицидов.— Гигиена применения, токсикология пестицидов и клиника отравлений, 1968, № 6, с. 122—128.
260. Черниченко И. А., Павлова Н. А. Некоторые данные о переходе бенз(а)пирена  $^{3}\text{H}$  из почвы в растения.— В кн.: Растения и химические канцерогены. Л.: Наука, 1979, с. 89—90.
261. Чернов О. В., Хиценко И. И. Бластомогенные свойства некоторых производных дитиокарбаминовой кислоты.— Вопр. онкологии, 1969, № 4, с. 71—74.
262. Чкаников Д. И. Degradaция пестицидов в растениях.— В кн.: Охрана природы и применение химических средств в сельском и лесном хозяйстве. Л., 1981, с. 120—126.
263. Шабад Л. М. Эндогенные бластомогенные вещества.— М.: Медицина, 1969.—264 с.
264. Шабад Л. М. Методы определения и изучения бластомогенности химических веществ.— М.: Медицина, 1970.—240 с.
265. Шабад Л. М. О циркуляции канцерогенов в окружающей среде.— М.: Медицина, 1973.—367 с.
266. Шабад Л. М. Эволюция концепций бластомогенеза.— М.: Медицина, 1979.—287 с.
267. Шабад Л. М., Дикун П. П. Загрязнение атмосферного воздуха канцерогенными веществами.— Л.: Медгиз, 1959.—240 с.
268. Шабад Л. М., Смирнов Г. А. Содержание 3,4-бензпирена в саже и выхлопных газах газотурбинных и поршневых авиационных двигателей.— Гигиена и санитария, 1969, № 2, с. 98—100.
269. Шабад Л. М., Ильницкий А. П., Коган Ю. Л. и др. О канцерогенных углеводородах в почвах СССР.— Казан. мед. журн., 1971, № 5, с. 6—11.

270. Шабад Л. М., Колесниченко Т. С., Сорокина Ю. Д. Трансплацентарный blastogenesis и органические культуры.— М.: Медицина, 1975.—230 с.
271. Шабад Л. М., Ильницкий А. И. К итогам дискуссии по гигиеническому нормированию канцерогенных веществ.— Гигиена и санитария, 1976, № 5, с. 91—93.
272. Шабад Л. М., Хесина А. Я., Смирнов Г. А. Выхлопные газы автомобилей как основной источник загрязнения атмосферы городов канцерогенными углеводородами.— В кн.: Канцерогенные вещества в окружающей среде: Тр. расшир. пленума Комитета по канцерогенным веществам. М.: Гидрометеоздат, 1979, с. 29—34.
273. Шабад Л. М., Хесина А. Я., Андрюков В. П., Ермаков Е. А. Распространение полициклических ароматических углеводородов в морской среде.— В кн.: Гигиенические проблемы радиационного и химического канцерогенеза. М., 1979, с. 110—115.
274. Шабад Л. М., Ильницкий А. П., Власенко Н. Л. О возможной канцерогенной опасности применения пестицидов и азотсодержащих удобрений.— В кн.: Охрана природы и применение химических средств в сельском и лесном хозяйстве. Л.: Наука, 1981, с. 100—105.
275. Шабад Л. М., Янышева Н. Я., Фритц М. Значение полициклических ароматических углеводородов как канцерогенных агентов для человека.— Гигиена труда, 1981, № 6, с. 29—33.
276. Шабад Л. М., Хесина А. Я., Соленова Л. Г. и др. Сравнительные исследования загрязненности растительных пищевых продуктов полициклическими ароматическими углеводородами в СССР и ГДР.— Вопр. питания, 1982, № 1, с. 56—59.
277. Шилина А. И. К вопросу о загрязнении среды канцерогенами.— В кн.: Метеорологические аспекты загрязнения атмосферы: Сб. докл. на междунар. симпоз. в Ленинграде. Секц. Теория атмосферной диффузии и анализ материалов по загрязнению воздуха. М.: Гидрометеоздат, 1981, т. 2, с. 163—169.
278. Шилина А. И. Миграция бенз(а)пирена в окружающей среде.— В кн.: Комплексный глобальный мониторинг загрязнения окружающей среды: Тр. II Междунар. симпоз. (12—17 окт. 1981 г., Тбилиси). Л.: Гидрометеоздат, 1982, с. 238—242.
279. Шкодич П. Е., Литвинов Ю. А. Содержание полициклических ароматических углеводородов в клубнях картофеля и кочанах капусты, выращиваемых в зоне влияния выбросов предприятий органического синтеза.— В кн.: Растения и химические канцерогены. Л.: Наука, 1979, с. 142—144.
280. Шкрамовский В. Определение 3,4-бензпирена в атмосферном воздухе города Праги.— Тр. VIII Междунар. противоракового конгресса.— 1963, 2, с. 539—542.
281. Щербак Н. П. Некоторые вопросы распространения 3,4-бенз(а)пирена в окружающей человека среде и изучение содержания его в почве: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1967.—27 с.
282. Экоцид в Индокитае / Под ред. Б. Вейсберга.— М.: Прогресс, 1972.—135 с.
283. Юман М. Мольня.— М.: Мир, 1972.—324 с.
284. Юровская Е. М. О характере процессов деканцеризации сточных вод коксохимических производств на биохимических очистных сооружениях.— Гигиена и санитария, 1983, № 3, с. 27—30.
285. Янышева Н. Я. Канцерогенные вещества в выбросах и отходах металлургических и коксохимических заводов.— В кн.: Л. Н. Калужный, Я. И. Костовецкий, Н. Я. Янышева. Санитарная охрана атмосферного воздуха и водоемов от выбросов и отходов предприятий черной металлургии. М.: Медицина, 1968, с. 137—203.
286. Янышева Н. Я. Загрязнение атмосферного воздуха канцерогенными веществами и их гигиеническое нормирование.— В кн.: Руководство по гигиене атмосферного воздуха. М.: Медицина, 1976, с. 349—384.
287. Янышева Н. Я., Киреева И. С. О загрязнении атмосферного воздуха промышленных городов Украинской ССР.— Онкология, 1972, вып. 3, с. 112—115.

288. Янышева Н. Я., Черниченко И. А., Баленко Н. В., Киреева И. С. Канцерогенные вещества и их гигиеническое нормирование.— Киев: Здоров'я, 1977.—134 с.
289. Янышева Н. Я., Киреева И. С., Павлова Н. А. Миграция бенз(а)пирена в системе почва—растение как критерий для определения его ПДК в почве.— Гигиена населенных мест, 1980, вып. 19, с. 109—113.
290. Янышева Н. Я., Черниченко И. А. Еще раз о пороге вредного действия химических канцерогенов.— Вопр. онкологии, 1983, № 6, с. 84—88.
291. Adamson R., Seiler M. Chemical carcinogenesis studies in nonhuman primates.— In: Organ and species specificity chemical carcinogenesis. London, 1983, p. 129—154.
292. Aidjanov M., Sharmanov T. Nitrosamines and their precursors in some Kazakh foodstuffs.— In: N-nitroso compounds: Occurrence and biological effects. Lyon, 1982, p. 267—276. (IARC Sci. Publ.; N 41).
293. Ames B. Identifying environmental chemicals causing mutations and cancer.— Science, 1979, 204, p. 587—595.
294. Anderson D. The monitoring of environmental mutagens / carcinogens.— Ecol. Disease, 1982, 1, p. 59—73.
295. Arguello R., Tello E., Macoba B., Manzano L. Los cancers cutaneous en el arsenicismo cronico regional endémico en la provincia de Cordoba, R. A.— Rev. Fac. cienc. Med. Univ. Cordoba, 1950, 8, p. 409—432.
296. Arivintli M., Baris Y. Environmental fiber—induced pleuropulmonary diseases in Anatolian village: an epidemiologic study.— Arch. Environ. Health, 1982, 37, p. 177—181.
297. Ayanabe A., Verstraete W., Alexander M. Formation of dimethylnitrosamine, a carcinogen and mutagen in soil treated with nitrogen compounds.— Soil Sci. Soc. Amer. Proc., 1973, 37, p. 565—568.
298. Ayanaba A., Verstraete W., Alexander M. Possible microbial contribution to nitrosamine formation in sewage and soil.— J. Natl. Cancer Inst., 1973, 50, p. 811—813.
299. Baris Y., Sahin A., Ozesmi M. et al. An outbreak of pleural mesothelioma in the village of Karain / Urgüp—Anatolia.— Med. (Biol.) Environ., 1975, 3, p. 5—11.
300. Bhalla P., Kochha T., Sabharwal P. Induction of mitotic abnormalities in onion root—tips by tobacco smoke condensate.— Cytologia, 1973, 38, p. 707—712.
301. Bielschowsky F. Tumors of thyroid produced by 2-acetylaminofluorene and allyl—thiourea.— Brit. J. Exp. Pathol., 1944, 25, p. 90—94.
302. Bjelke E. Dietary vitamin A and human lung cancer.— Intern. J. Cancer, 1975, 15, p. 561—565.
303. Björseth A., Lunde G., Lindskog A. Long—range transport of polycyclic aromatic hydrocarbons.— Atmos. Environ., 1979, 13, p. 45—53.
304. Blumer M. Benzpyrenes in soil.— Science, 1961, 134, p. 474.
305. Bogovski P. The importance of the analysis of N-nitroso compounds in international cancer research.— In: N-nitroso compounds: Analysis and formation. Lyon, 1972, p. 1—15. (IARC Sci. Publ.; N 3).
306. Bogovski P. Principles of prevention of formation and notion of carcinogenic N-nitroso compounds.— In: N-nitroso compounds: Analysis, formation and occurrence. Lyon, 1980, p. 731—744. (IARC Sci. Publ.; N 31).
307. Bogovski P., Castegnaro M., Pignatelli B., Walker E. The inhibiting effect of tenines on the formation of nitrosamines.— In: N-nitroso compounds: Analysis and formation. Lyon, 1972, p. 127—129. (IARC Sci. Publ.; N 3).
308. Bogovski P., Walker E., Castegnaro M., Pignatelli B. Some evidence of the presence of traces of nitrosamines in cider distillates.— In: N-nitroso compounds in the environment. Lyon, 1974, p. 192—196. (IARC Sci. Publ.; N 9).
309. Boney A., Corner E. On the effects of some carcinogenic hydrocarbons on the growth of sporelings of marine red algae.— J. Marine Biol. Assoc. U. K., 1962, 42, p. 579—585.
310. Borgono J., Vicent P., Venturino H., Infante A. Arsenic in the drinking water of the city of Antofagasta: epidemiologic and clinical study before and

- after the installation of a treatment plant.— *Environ. Health Perspect.*, 1977, 19, p. 103—105.
311. *Borneff J., Fischer R.* Cancerogene Substanzen in Wasser und Boden. VIII. Untersuchungen and Filter—Aktivkohle nach Verwendung im Wasserwerk.— *Arch. Hyg. Bact.*, 1962, 146, S. 1—16.
  312. *Borneff J., Selenka F., Kunte H., Maximos A.* Die Synthese von 3,4-Benzpyren und anderen polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen in pflanzen.— *Arch. Hyg. Bakt.*, 1968, 152, S. 279—281.
  313. *Boylard E., Roe F., Gorrod J.* Induction of pulmonary tumours in mice by nitrosornicotine, a possible constituent of tobacco smoke.— *Nature*, 1964, 202, p. 1126.
  314. *Boylard E., Nice E., Williams K.* The catalysis of nitrosation by thiocyanates from saliva.— *Fd. Cosmet. Toxicol.*, 1971, 9, p. 639—643.
  315. *Bretschneider K., Matz J.* Nitrosamine (NA) in der atmosphärischen und in der Luft am Arbeitsplatz.— *Arch. Geschwulstforsch.*, 1973, 43, S. 36—41.
  316. *Bretschneider K., Matz J.* Occurrence and analysis of nitrosamines in air.— In: *Environmental N-nitroso compounds: Analysis and formation*. Lyon, 1976, p. 395—399. (IARC Sci. Publ.; N 14).
  317. *Broekhoven van L., Davies J.* N-nitrosamines in glass sileages.— In: *N-nitroso compounds: Occurrence and biological effects*. Lyon, 1982, p. 319—326. (IARC Sci. Publ.; N 41).
  318. *Brunnemann K., Yu L., Hoffmann D.* Assessment of carcinogenic volatile N-nitrosamines in tobacco and in mainstream and sidestream smoke from cigarettes.— *Cancer Res.*, 1977, 37, p. 3218—3222.
  319. *Buckley J.* Vitamin A and the prevention of cancer.— *BNF Nutr. Bull.*, 1981, 6, p. 142—152.
  320. *Butler J., Crossley P.* Reactivity of polycyclic aromatic hydrocarbons absorbed on soot particles.— *Atmosph. Environ.*, 1981, 15, p. 91—94.
  321. *Cahnman H., Kuratsune M.* Determination of polycyclic aromatic hydrocarbons in oysters collected in polluted water.— *Anal. Chem.*, 1957, 29, p. 1312—1317.
  322. *Carson R.* *Silent spring*.— Boston: Houghton Mifflin Co., 1962.
  323. *Chabner B., Devita V., Livingston D.* Abnormalities of tryptophane metabolism and plasma pyridoxal-phosphate in Hodgkins disease.— *New Engl. J. Med.*, 1970, 282, p. 838—843.
  324. *Challis B., Kyrtopoulos S.* Rapid formation of carcinogenic N-nitrosamines in aqueous alkaline solutions.— *Brit. J. Cancer*, 1977, 35, p. 693—696.
  325. *Clayson D.* Bladder cancer in rats and mice: possibility of artifacts.— In: *Natl. Cancer Inst. Monogr.*, 1979, N 52, p. 519—524.
  326. *Cohen J., Bachman J.* Measurement of environmental nitrosamine.— In: *Environmental aspects of N-nitroso compounds*. Lyon, 1978, p. 357—372. (IARC Sci. Publ.; N 19).
  327. *Cohen S., Sweig G., Laev M. et al.* Analytical determination of N-nitroso compounds in pesticides by the USA Environmental Protection Agency.— In: *Environmental aspects of N-nitroso compounds*. Lyon, 1978, p. 151—166. (IARC Sci. Publ.; N 19).
  328. *Commins B., Hampton L.* Changing pattern in concentrations of polycyclic aromatic hydrocarbons in the air of central London.— *Atmosph. Environ.*, 1976, 10, p. 561—562.
  329. *Correa P., Haenszel W., Cuello C. et al.* A model for gastric cancer epidemiology.— *Lancet*, 1975, 11, p. 58—60.
  330. *Cuello C., Correa P., Haenszel W. et al.* Gastric cancer in Colombia. I. Cancer risk and suspect environmental agents.— *J. Natl. Cancer Inst.*, 1976, 57, p. 1015—1020.
  331. *Culter S., Young J.* Demographic pattern of cancer incidence in the United States.— In: *Persons et high risk of cancer. An approach to cancer etiology and control*. New York: Acad. press, 1975, p. 307—342.
  332. *De König H., Köhler A.* Monitoring global air pollution.— *Environ. Sci. Techn.*, 1978, 12, p. 884.
  333. *Dean—Raymond D., Alexander M.* Plant uptake and leaching of dimethylnitrosamine.— *Nature*, 1976, 262, p. 394—396.



334. *Druckrey H., Preussmann R.* Zur Entstehung carcinogener Nitrosamine am Beispiel des Tabakrauches.—*Naturwiss.*, 1962, 49, S. 498.
335. *Druckrey H., Preussmann R., Ivankovic S., Schmähl D.* Organotrope carcinogene Wirkungen bei 65 verschiedenen N-Nitroso-Verbindungen an BD-Ratten.—*Z. Krebsforsch.*, 1967, 69, S. 103—201.
336. *Druckrey H., Landschütz Ch., Preussmann R.* Oesophaguscarcinom nach Inhalation von Methyl-butylnitrosamin (MBNA) an Ratten.—*Z. Krebsforsch.*, 1968, 71, S. 135—139.
337. *Druckrey H., Landschütz Ch.* Carcinome der Nase bei Ratten nach chronischer Inhalation von 0,05 ppm Methyl-butylnitrosamin.—*Z. Krebsforsch.*, 1971, 75, S. 221—224.
338. *Du Plessis L., Nunn J., Roach W.* Carcinogen in a Transkeian Bantu food additive.—*Nature*, 1969, 222, p. 1198—1199.
339. *Dunn B., Stich H.* Release of the carcinogen benzo(a)pyrene from environmentally contaminated mussels.—*Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 1976, 15, p. 398—401.
340. *Edwards G., Peng H., Fine D. et al.* Detection of N-nitrosodiethanolamine in human urine following application of a contaminated cosmetic.—*Toxicol. Letters*, 1979, 4, p. 217—222.
341. *Eisenbrand G.* N-nitrosoverbindungen in Nahrung und Umwelt.—*Stuttgart: Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft*, 1981.—134 S.
342. *Eisenbrand G., Ungerer O., Preussmann R.* Rapid formation of carcinogenic N-nitrosamines by interaction of nitrite with fungicides derived from dithiocarbamic acid in vitro under simulated gastric conditions and in vivo in the rat stomach.—*Food Cosmet. Toxicol.*, 1974, 12, p. 229—232.
343. *Eisenbrand G., Spiegelhalter B., Kann J. et al.* Carcinogenic N-nitrosodiethylamine as a contamination in drugs containing 4-dimethylamino-2,3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-one (amidopyrine, aminophenazone).—*Arzneimittel Forsch.*, 1979, 29, S. 867—869.
344. *Eisenbrand G., Archer M., Brunnemann K. et al.* Problems of contamination and artefact formation in nitrosamine sampling and analysis.— In: *Environmental carcinogens. Selected methods of analysis. Vol. 6. N-nitrosamines.* Lyon, 1983, p. 25—34. (IARC Sci. Publ.; N 45).
345. *Elespuru R., Lijinsky W.* The formation of carcinogenic nitroso compounds from nitrite and some types of agricultural chemicals.—*Food Cosmet. Toxicol.*, 1973, 11, p. 807—817.
346. *Ender F., Havre G., Helgebostag A. et al.* Isolation and identification of a hepatotoxic factor in herring meal produced from sodium nitrite preserved herring.—*Naturwiss.*, 1964, 51, S. 637—638.
347. *Ender F., Ceh L.* Occurrence of nitrosamines in foodstuffs for human and animal consumption.—*Fd. Cosmet. Toxicol.*, 1968, 6, p. 569—571.
348. *Epstein S., Iqbal Z., Johnson M.* In vivo nitrosation of morpholine in mice by inhaled NO<sub>2</sub>.— In: *N-nitroso compounds: Analysis, formation and occurrence.* Lyon, 1980, p. 195—206. (IARC Sci. Publ.; N 31).
349. *Ertürk E., Pamukcu A., Bryan G.* Altered urinary and intestinal carcinogenic activity of bracken fern (*Pteris aquilina*) in albino rats by concurrent administration of bicarbonate.— In: *Abstr. XI Intern. Cancer Congress.* Florence, 1974, p. 41—42.
350. *European standards for drinking water: IInd edition.*—Copenhagen: WHO, 1970.—56 p.
351. *Evans J., Osman M.* Carcinogenicity of bracken and shikimic acid.—*Nature*, 1974, 250, p. 348—349.
352. *Fajen J., Carson G., Rounbehler D. et al.* N-nitrosamines in the rubber and tire industry.—*Science*, 1979, 205, p. 1262—1264.
353. *Fajen J., Rounbehler D., Fine D.* Summary report on N-nitrosamines in the factory environment.— In: *N-nitroso compounds: Occurrence and biological effects.* Lyon, 1982, p. 223—229. (IARC Sci. Publ.; N 41).
354. *Falk H., Merkul J., Kotin P.* Aromatic hydrocarbons. IV. Their fate following emission into the atmosphere and experimental exposure to washed air and synthetic smog.—*Arch. Industr. Health*, 1956, 13, p. 13—17.

355. *Fan T., Morrison J., Rounbehler D. et al.* N-nitrosodiethanolamine in synthetic cutting fluids: A part-per-hundred impurity.— *Science*, 1977, **196**, p. 70—71.
356. *Fazio T., White R., Howard J.* Analysis of nitrite and/or nitrate processed meats for N-nitrosodimethylamine.— *J. Ass. Off. Analyt. Chemistry*, 1971, **54**, p. 1157—1159.
357. *Fazio T., Havery D.* Volatile N-nitrosamines in direct flame dried processed foods.— In: N-nitroso compounds; Occurrence and biological effects. Lyon, 1982, p. 277—286. (IARC Sci. Publ.; N 41).
358. *Fiddler W., Pensabene J., Doerr R., Dooley C.* Presence of dimethylnitrosamine and diethylnitrosamine in deionized water.— *Fd. Cosmet. Toxicol.*, 1977, **15**, p. 441—443.
359. *Fiddler W., Gates R., Pensabene J. et al.* Investigations on nitrosamines in irradiation-sterilized bacon.— *Agric. Food Chem.*, 1981, **29**, p. 551—554.
360. *Fine D., Rufe F.* Description of the thermal energy analyser for N-nitroso compounds.— In: N-nitroso compounds in the environment. Lyon, 1974, p. 40—44. (IARC Sci. Publ.; N 9).
361. *Fine D., Rounbehler D., Belcher N., Epstein S.* N-nitroso compounds: detection in ambient air.— *Science*, 1976, **192**, p. 1328—1330.
362. *Fine D., Rounbehler D., Belcher N., Epstein S.* N-nitroso compounds in air and water.— In: Environmental N-nitroso compounds: Analysis and formation. Lyon, 1976, p. 401—408. (IARC Sci. Publ.; N 14).
363. *Fishbein L.* Environmental metallic carcinogens: an overview of exposure levels.— *J. Toxicol. Environ. Health*, 1976, **2**, p. 77.
364. *Fishbein L.* Overview of some aspects of occurrence formation and analysis of nitrosamines.— *Sci. Total Environ.*, 1979, **13**, p. 157—188.
365. *Ford J., Perez M.* Short-term in vivo initiation promotion bioassays for hepatocarcinogens.— *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, 1980, **4**, p. 39—46.
366. *Frank V.* Restoration of mitotic and differentiation processes in the root apices of *Allium cepa* L. treated with cyancin and griscofulvin.— *Biol. Plant. Acad. Sci. Bohemoslov.*, 1974, **16**, p. 28—34.
367. *Fraser P., Chilvers C., Beral V., Hill M.* Nitrate in human cancer: a review of the evidence.— *Intern. J. Epidem.*, 1980, **9**, p. 3—11.
368. *Goff E., Fine D.* Analysis of volatile N-nitrosamines in alcoholic beverages.— *Fd. Cosmet. Toxicol.*, 1979, **17**, p. 569—573.
369. *Gough T.* An examination of some foodstuffs for trace amounts of volatile nitrosamines using the thermal energy analyser.— In: Environmental aspects of N-nitroso compounds. Lyon, 1978, p. 297—304. (IARC Sci. Publ.; N 19).
370. *Gough T., Walters C.* Volatile nitrosamines in fried bacon.— Environmental N-nitroso compounds: Analysis and formation. Lyon, 1976, p. 195—203. (IARC Sci. Publ.; N 14).
371. *Gough T., Webb K., McPhail M.* Volatile nitrosamines from ionexchange resins.— *Fd. Cosmet. Toxicol.*, 1977, **15**, p. 437—440.
372. *Gough T., McRhaill M., Webb K. et al.* An examination of some foodstuffs for the presence of volatile nitrosamines.— *J. Sci. Food Agric.*, 1977, **28**, p. 345—351.
373. *Gough T., Webb K., Coleman R.* Estimate of the volatile nitrosamine content of UK food.— *Nature*, 1978, **272**, p. 161—163.
374. *Gräf W.* 3,4-benzopyren als Wachstumsfaktor bei Pflanzen.— *Arch. Hyg. Bakt.*, 1964, **148**, S. 489—492.
375. *Gräf W.* Über den natürlichen Gehalt Kanzerogener polycyclischer Aromate in Nahrungspflanzen.— *Anz. Schädlingskunde*, 1966, **39**, S. 152—155.
376. *Gräf W., Diehl H.* Über den naturbedingten Normalpegel Kanzerogener polycyclischer Aromate und seine Ursache.— *Arch. Hyg. Bakt.*, 1966, **150**, S. 49—59.
377. *Gräf W., Nowak W.* Wachstumsförderung bei niederen und höheren Pflanzen durch Kanzerogene polycyclische Aromate.— *Arch. Hyg. Bakt.*, 1966, **150**, S. 513—528.
378. *Green F., Wallyathan V., Mentnech M. et al.* Is volcanic ash a pneumoconiosis risk? — *Nature*, 1981, **293**, p. 216—217.

379. *Greenblatt M., Kommineni V., Conrad E. et al.* In vivo conversion of phenmetrazine into its N-nitroso derivative.—*Nature New Biol.*, 1972, 236, p. 25—26.
380. *Griciute L., Rudali G.* Activite de la phosphatase alcaline dans les tissnes pulmonaire de souris.—*Rev. Frans. d'Etudes Clin. Biol.*, 1969, 14, p. 75.
381. *Grimmer G.* Sources and occurrence of polycyclic aromatic hydrocarbons.— In: *Environmental carcinogens. Selected methods of analysis. Vol. 3. Analysis of polycyclic aromatic hydrocarbons in environmental samples.* Lyon, 1979, p. 31—54. (IARC Sci. Publ.; N 29).
382. *Grimmer G., Düvel D.* Untersuchungen zur endogenen Bildung voh polycyclischen Kohlenwasserstoffen in höheren Pflanzen.—*Ztschr. Naturforsch.*, 1970, 25, S. 1171—1175.
383. *Gurkalo V., Zabezhinski M.* On participation of the autonomic nervous system in the mechanism of chemical carcinogenesis.—*Neoplasma*, 1982, 29, p. 301—307.
384. *Haenszel W.* Migrant studies.— In: *Persons et high risk of cancer. An approach to cancer etiology and control.* New York: Acad. press, 1975, p. 361—371.
385. *Halver J.* Crystalline aflatoxin and other vectors for trout hepatoma.— In: *Trout hepatoma: Res. conf. pap.* Washington, 1967, p. 78—102.
386. *Hancock R., Gerritsen N., Meadows H.* Effects of chemical carcinogens on bacteria and yeast: a review.—*J. Toxicol. Environ. Health*, 1981, 9, p. 607—642.
387. *Hangebrauck R., Von Lamhden D., Meeker Y.* Emissions of polynuclear hydrocarbons and other pollutants from heat generations and incineration processes.—*J. Air Pollut. Contr. Assoc.*, 1964, 14, p. 267—278.
388. *Hanus J., Guerrero H., Biehl E., Kenner Ch.* High pressure liquid chromatographic determination of polynuclear aromatic hydrocarbons in oysters.—*J. Assoc. Offic. Anal. Chem.*, 1979, 62, p. 29—35.
389. *Hartung H., Spiegelhalter B.* Zur externen und internen Belastung mit Nitrosaminen bei Hartmetallschleifern.—*Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmedizin*, 1982, 17, S. 273—275.
390. *Havery D., Fazio T., Howard J.* Trends in levels of N-nitrosopyrrolidine in fried bacon.— In: *Environmental aspects of N-nitroso compounds.* Lyon, 1978, p. 305—310. (IARC Sci. Publ.; N 19).
391. *Havery D., Fazio T.* Estimation of volatile N-nitrosamines in rubber nipples for babies' bottles.—*Fd. Cosmet. Toxicol.*, 1982, 20, p. 939—944.
392. *Hawksworth G., Hill M., Gordillo G., Cuello C.* Possible relationship between nitrates, nitrosamines and gastric cancer in south-west Colombia.— In: *N-nitroso compounds in the environment.* Lyon, 1974, p. 229—234. (IARC Sci. Publ.; N 9).
393. *Heathcote J., Hibbert J.* Aflatoxins: chemical and biological aspects.— Amsterdam: Elsevier, 1978.—193 p.
394. *Hecht S., Morrison J., Wenninger J.* N-nitroso-N-methyldodecylamine and N-nitroso-N-methyltetradecylamine in hair-care products.—*Food Chem. Toxicol.*, 1982, 20, p. 165.
395. *Hellmann H.* Polycyclischen aromatische Kohlenwasserstoffe in Acker- und Waldböden und ihr Beitrag zur Gewässerbelastung.—*Dtsch. Gewässer. Mitt.*, 1982, 26, S. 63—69.
396. *Hill M., Hawksworth G.* Bacterial production of nitrosamine in vitro and in vivo.— In: *N-nitroso compounds: Analysis and formation.* Lyon, 1972, p. 116—121. (IARC Sci. Publ.; N 3).
397. *Hill M., Hawksworth G., Tattersall G.* Bacteria, nitrosamines and cancer of the stomach.—*Brit. J. Cancer*, 1973, 28, p. 562—567.
398. *Higginson J.* Cancer etiology and prevention.— In: *Persons et high risk of cancer. An approach to cancer etiology and control.* New York: Acad. Press, 1975, p. 385—398.
399. *Howard J., Fazio T.* Analytical methodology and reported finding of PAH in food.—*J. Assoc. Offic. Anal. Chem.*, 1980, 63, p. 1077—1104.
440. *Huang D., Ho J., Webb K. et al.* Volatile nitrosamines in saltpreserved fish before and after cooking.—*Fd. Cosmet. Toxicol.*, 1981, 19, p. 167—171.

401. *IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans*. Lyon, 1972—1980, 1982—1983.
- Vol. 1. Some inorganic substances, chlorinated hydrocarbons, aromatic amines, N-nitroso compounds, and natural products. 1972.—184 p.
  - Vol. 3. Certain polycyclic aromatic hydrocarbons and heterocyclic compounds. 1973.—271 p.
  - Vol. 4. Some aromatic amines, hydrazine and related substances, N-nitroso compounds and miscellaneous alkylating agents. 1974.—286 p.
  - Vol. 5. Some organochlorine pesticides. 1974.—241 p.
  - Vol. 7. Some anti-thyroid and related substances, nitrofurans and industrial chemicals. 1974.—326 p.
  - Vol. 9. Some aziridines, N-, S- and O-mustards and selenium. 1975.—268 p.
  - Vol. 10. Some naturally occurring substances. 1976.—353 p.
  - Vol. 12. Some carbamates, thiocarbamates and carbazides. 1976.—282 p.
  - Vol. 15. Some fumigants, the herbicides 2,4-D and 2,4,5-T chlorinated dibenzodioxins and miscellaneous industrial chemicals. 1977.—354 p.
  - Vol. 17. Some N-nitroso compounds. 1978.—365 p.
  - Vol. 20. Some halogenated hydrocarbons. 1979.—609 p.
  - Suppl. 1. Chemical and industrial processes associated with cancer in humans. 1979.—71 p.
  - Vol. 22. Some non-nutritive sweetening agents. 1980.—208 p.
  - Vol. 23. Some metals and metallic compounds. 1980.—438 p.
  - Suppl. 2. Long term and short term screening assays for carcinogens: A critical appraisal. 1980.—426 p.
  - Suppl. 4. Chemicals, industrial processes and industries associated with cancer in humans. 1982.—292 p.
  - Vol. 30. Miscellaneous pesticides.—1983.
402. *IARC Scientific publications*. Lyon, 1978—1980, 1983—1984.
- N 18. Environmental carcinogens. Selected methods of analysis. Vol. 1. Analysis of volatile nitrosamines in food. 1978.—212 p.
  - N 29. Environmental carcinogens. Selected methods of analysis. Vol. 3. Analysis of polycyclic aromatic hydrocarbons in environmental samples. 1979.—240 p.
  - N 30. Biological effects of mineral fibres. 1980.— Vol. 1. 494 p. Vol. 2.—513 p.
  - N 45. Environmental carcinogens. Selected methods of analysis. Vol. 6. N-nitrosamines. 1983.
  - N 57 N-nitroso compounds: Occurrence and biological effects. 1984.—12000 p.
403. *Ilnizki A.* Wie ist das Vorkommen von Benzo(a)pyren in der Umwelt zu bewerten?—*Ztscht. Ges. Hyg.*, 1983, 29, p. 508—509.
404. *Ilnizki A., Lembik J., Solenova L., Sabad L.* On the distribution of benzo(a)pyrene among different objects of the aqueous medium in water bodies.—*Cancer Detect. Prevent.*, 1979, 2, p. 471—483.
405. *International standards for drinking water: IIIrd edition*.—Geneva: WHO, 1971.—70 p.
406. *Izard C., Moree-Testa P.* Activité mitoclasique et aberrations chromosomiques induites par l' $\alpha$  et le  $\beta$ -naphthonitrile, identifiées dans une fraction de goudron de fumée de cigarette.—*C. R. Acad. sci.*, 1971, 272, p. 2581—2583.
407. *Jager J.* Kolisání obsahu benz(a)pyrene v Pražském ovzduší.—*Ch. Hyg.*, 1978, 23, p. 389—394.
408. *Janzowski C., Eisenbrand G., Pressmann R.* Occurrence and determination of N-nitroso-3-hydroxypyrrolidine in cured meat products.—*J. Chromatogr.*, 1978, 150, p. 216—220.
409. *Just J., Maziarka S., Wyszynska H., Kopczynski J.* Rozkład przestrzenny zanieczyszczeń powietrza atmosferycznego na terenie M. St. Warszawy.—*Roczn. panstw. zak. hig.*, 1971, 22, s. 389—398.
410. *Juszkiewicz T., Kowalski B.* An investigation of the possible presence on formation of nitrosamines in animal feed.—In: *Environmental N-nitroso compounds: Analysis and formation*. Lyon, 1976, p. 375—383. (IARC Sci. Publ.; N 14).

411. *Juszkiewicz T., Kowalski B.* Absorption, tissue deposition and passage into eggs of N-nitrosodimethylamine in hens.—In: Environmental aspects of N-nitroso compounds. Lyon, 1978, p. 433—439. (IARC Sci. Publ.; N 19).
412. *Juszkiewicz T., Kowalski B., Pastucha E.* Occurrence and formation of nitrosamines in animal feeds.—In: N-nitroso compounds: Analysis, formation and occurrence. Lyon, 1980, p. 589—594. (IARC Sci. Publ.; N 31).
413. *Kann J., Spiegelhalter B., Eisenbrand G., Preussmann R.* Occurrence of volatile N-nitrosamines in animal diets.—Z. Krebsforsch., 1977, 90, S. 321—323.
414. *Kann J., Tauts O., Kalve R., Bogovski P.* Potential formation of N-nitrosamines in the course of technological processing of some foodstuffs.—In: N-nitroso compounds: Analysis, formation and occurrence. Lyon, 1980, p. 319—327. (IARC Sci. Publ.; N 31).
415. *Katz M.* Collection of airborne particulate matter for analysis of polycyclic aromatic hydrocarbons.—In: Environmental carcinogens. Selected methods of analysis. Vol. 3. Analysis of polycyclic aromatic hydrocarbons in environmental samples. Lyon, 1979, p. 69—74. (IARC Sci. Publ.; N 29).
416. *Kearney P., Oliver J., Helling Ch. et al.* Distribution, movement, persistence and metabolism of N-nitrosatrasine in soil and model aquatic ecosystem.—J. Agric. Food Chem., 1977, 25, p. 1177—1181.
417. *Keefer L., Roller P.* N-nitrosation by nitrite in neutral and basic medium.—Science, 1973, 181, p. 1245—1247.
418. *Kertesz-Saringer M., Morlin L.* On the occurrence of polycyclic aromatic hydrocarbons in the urban area of Budapest.—Atmos. Environ., 1975, 9, p. 831—834.
419. *Khudoley V.* Tumour induction by carcinogenic agents in anuran amphibians *Rana temporaria*.—Arch. Geschwulstforsch., 1977, 47, p. 385—395.
420. *Kiermaier F.* Einführung in die Mycotoxins problematir.—Z. Lebensmitt. Untersuch. Fortsch., 1978, 167, S. 115—127.
421. *Kihlman B., Sturelid S., Hartley-Asp B., Nilsson K.* The enhancement by caffeine of the frequencies of chromosomal aberrations induced in plant and animal cells by chemical and physical agents.—Mutation Press., 1974, 26, p. 105—122.
422. *Klut H.* Untersuchung des Wassers an Ort und Stelle.—Berlin, 1931.
423. *Knorr M., Schenk D.* Zur Frage der Synthese polyzyklischer Aromate durch Bakterien.—Arch. Hyg. Bakt., 1968, 152, S. 282—284.
424. *Kohl D., Shearer G., Commoner B.* Fertilizer nitrogen: contribution to nitrate in surface water in a corn belt watershed.—Science, 1971, 174, p. 1331—1334.
425. *Krieg K.* Invertebraten in der Geschwulstforschung.—Dresden: Verlag-Theodor Steinkopff, 1973.—215 S.
426. *La Bar J., Sander J.* Carcinogenic N-nitroso-dimethylamine from the reaction of the analgesic amidopyrine and nitrite extracted from foodstuffs.—Z. Krebsforsch., 1975, 84, S. 299—310.
427. *Laqueur G., Mickelsen O., Whiting M., Kurland L.* Carcinogenic properties of nuts from *Cycas circinalis* L. indigenous to Guam.—J. Natl. Cancer Inst., 1963, 31, p. 919—933.
428. *Larsen R.* A mathematical model for relating air quality measurements to air quality standards.—North Carolina: EPA, Res. Triangle Park, 1971.—56 p.
429. *Lawson T., Dawson K., Clayson D.* Acute changes in nucleic acid and protein synthesis in the mouse bladder epithelium induced by three bladder carcinogens.—Cancer Res., 1970, 30, p. 1586—1592.
430. *Lee D.* Nitrates, nitrites and methaemoglobinemia.—Environ. Res., 1970, 3, p. 481—511.
431. *Lee J., Libbey L., Scanlan R., Barbour J.* N-nitroso-3-hydroxypyrrolidine in fried bacon and fried out fat.—In: Environmental aspects of N-nitroso compounds. Lyon, 1978, p. 297—304. (IARC Sci. Publ.; N 19.)
432. *Libbey L., Scanlan R., Barbour J.* N-nitrosodimethylamine in dried dairy products.—Fd. Cosmet. Toxicol., 1980, 18, p. 459—461.

433. *Lijinsky W., Conrad E., Van de Bogart R.* Formation of carcinogenic nitrosamines by interaction of drugs with nitrite.—In: N-nitroso compounds: Analysis and formation. Lyon, 1972, p. 130—133. (IARC Sci. Publ.; N 3.)
434. *Lijinsky W., Schmähl D.* Carcinogenicity of N-nitroso derivatives of N-methylcarbamate insecticide in rats.—*Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 1978, 2, p. 413.
435. *Lijinsky W., Taylor H.* Carcinogenicity of chlorinated nitrosoalkylureas in rats.—*J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 1979, 94, p. 131—137.
436. *Lin J., Yen J.* Changes in the nitrate and nitrite contents of fresh vegetables during cultivation and postharvest storage.—*Fd. Cosmet. Toxicol.*, 1980, 18, p. 597—603.
437. *Linke H.* Welche Konsequenzen hätte ein Verbot oder eine Reduzierung des Zusatzes von Nitrat- und Nitritpökelsalz zu Fleischerzeugnissen.—*Die Fleischwirtschaft*, 1973, 3, S. 381—384.
438. *Linsell A.* Carcinogenicity of mycotoxins.—In: Environmental carcinogens. Selected methods of analysis. Vol. 5. Mycotoxins. Lyon, 1983, p. 3—14.
439. *Lorke D.* Zur Interpretation spontan auftretender Tumoren.—*AMI-Ber.*, 1981, 2, p. 87—89.
440. *Lu Shixin, Li Mingxin, Ji Chuan et al.* A new N-nitroso compounds, N-3-methylbutyl-N-1-methylacetyl-nitrosamine, in corn-bread inoculated with fungi.—*Sci. Sinica*, 1979, 22, p. 601—607.
441. *Magee P., Barnes J.* The production of malignant primary hepatic tumours in the rat by feeding dimethylnitrosamine.—*Brit. J. Cancer*, 1956, 10, p. 114—122.
442. *Magee P., Barnes J.* Carcinogenic nitroso compounds.—In: Advances in Cancer Res., 1967, vol. 10, p. 163—246.
443. *Magee P., Montesano R., Preussmann R.* N-nitroso compounds and related carcinogens.—In: ACS Monogr., Ser. N 113, 1976, p. 491—625.
444. *Maki T., Tamura Y., Shimamura Y., Navi Y.* Estimate of volatile nitrosamines in Japanese food.—*Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 1980, 25, p. 257.
445. *Mallet L., Tendron M., Plessis V.* Recherches des hydrocarbures cancerigènes (type benzo-3,4-pyrene) dans les lauses et dépôts marins des estuaires et leurs incidences biologiques.—*Ann. Med. Leg.*, 1960, p. 168—171.
446. *Mallet L., Heros M.* Pollution des terres, végétales par les hydrocarbures polybenzeniques du type benzo-3,4-pyrene.—*Compt. Rend. Acad. Sci.*, 1962, 254, p. 958—962.
447. *Mallet L., Tissier M.* Biosynthèse expérimentale, des hydrocarbures polybenzéniques du type benzo 3—4 pyrène aux dépens des terres de forêts.—*C. r. Soc. biol.*, 1969, 163, p. 63—65.
448. *Marquardt P.* Die gesundheitliche Beurteilung von Nitrosaminbildnern. *Qual. Plant.—Pl. Fds. Hum. Nutr.*, 1977, 27, p. 85—98.
449. *Marth E.* Update of molds: degradation of aflatoxin.—*Food Technol.*, 1979, 33, p. 81—87.
450. *Masuda Y., Kuratsune M.* Photochemical oxidation of benzopyrene.—*Air Water Poll.*, 1966, 10, p. 805—811.
451. *McGlashan N., Walters C., McLean A.* Nitrosamines in african alcoholic spirits and oesophageal cancer.—*Lancet*, 1968, 11, p. 1017.
452. *Miller J., Miller E.* Chemical carcinogens as relative mutagenic electrophiles.—In: Origin of Human Cancer. Cold Spring, 1977, p. 605—627.
453. *Miller E., Miller J.* Mechanisms of chemical carcinogenesis.—*Cancer*, 1981, 47, p. 1055—1064.
454. *Mirvish S.* Formation of N-nitroso compounds: chemistry, kinetics and in vivo occurrence.—*Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1975, 31, p. 325—351.
455. *Mirvish S., Wallcave L., Eagen M., Shubik Ph.* Ascorbatenitrite reaction: possible means of blocking the formation of carcinogenic N-nitroso compounds.—*Science*, 1972, 177, p. 65—68.
456. *Montesano R.* Alkylation of DNA and tissue specificity in nitrosamine carcinogenesis.—*J. Supramolec. Struct. Cell. Biochem.*, 1981, 17, p. 259—273.
457. *Montesano R., Magee P.* Metabolism of dimethylnitrosamine by human liver slices in vitro.—*Nature*, 1970, 228, p. 173—174.
458. *Montesano R., Bartsch H.* Mutagenic and carcinogenic N-nitroso compounds: possible environmental hazards.—*Mutat. Res.*, 1976, 32, p. 179—228.

459. Moore W., Holdman L. Discussion on current bacteriological investigations of the relationship between intestinal flora, diet and colon cancer.—*Cancer Res.*, 1975, 35, p. 3418—3420.
460. Moreau C. Moulds, toxins and food.—New York: J. Willey, 1979.—320 p.
461. Morrison J., Hecht S. N-nitro-N-methyldodecylamine and N-nitroso-N-methyltetradecylamine in household dishwashing liquids.—*Food Chem. Toxicol.*, 1982, 20, p. 583—586.
462. Murray H., Neff G., Giam C. Determination of benzo(a)pyrene, hexachlorobenzene and pentachlorophenol in oysters from Galveston bay, Texas.—*Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 1980, 25, p. 663—667.
463. Napalkov N. Some general considerations on the problem of transplacental carcinogenesis.—In: *Transplacental carcinogenesis*. Lyon, 1973, p. 1—13.
464. Neurath G., Ehmke H. Untersuchungen über den Nitratgehalt des Tabaks.—*Beitr. Tabakforsch.*, 1964, 2, S. 311.
465. Niaussat P., Mallet L., Ottenwaelder J. Apparition de benzo-3,4-pyrene dans diverses souches de phyto-plancton marin cultivées in vitro. Role éventuel des bactéries associées.—*C. r. Acad. Sci.*, 1969, 268, p. 1109—1112.
466. Oro J., Han J. High-temperature synthesis of aromatic hydrocarbons from methane.—*Science*, 1966, 153, p. 1393—1395.
467. Oro J., Han J. Application of combined chromatography—mass spectrometry to the analysis of aromatic hydrocarbons formed by pyrolysis of methane.—*J. Gas Chromatography*, 1967, Sept., p. 480—485.
468. Oro J., Han J., Zlatkis A. Application of high resolution gas chromatography—mass spectrometry to the analysis of the pyrolysis products of isoprene.—*Analit. Chem.*, 1967, 39, p. 27—32.
469. Pamukcu A. Carcinogenic effects of broken fern *Pteridium aquilinum*.—*Acta unio intern. contra cancerum*, 1962, 2, p. 18—26.
470. Pamukcu A., Yalciner S., Hatcher J., Bryan G. Quarcetin, a rat intestinal and bladder carcinogen present in bracken fern (*Pteridium aquilinum*).—*Cancer Res.*, 1980, 40, p. 3468—3472.
471. Parsa I., Butt K. Transformation of human organ cultures by nitrosamines.—In: *Nitrosamines and human cancer*. New York, 1982, p. 15—23.
472. Particulate polycyclic organic matter: biologic effects of atmospheric pollutants.—*Washington: Natl. acad. sci.*, 1972.—361 p.
473. Pensabene J., Fiddler W., Gates R. et al. Effect of frying and other cooking conditions on nitrosopyrrolidine formation in bacon.—*J. Food. Sci.*, 1974, 39, p. 314—316.
474. Pensabene J., Wassermann A. Nitrosamines in dishwashing compounds.—*Fd. Cosmet. Toxicol.*, 1980, 18, p. 329.
475. Peters J., Seifert B. Loses benzo(a)pyrene under the conditions of high-volume sampling.—*Atmos. Environ.*, 1980, 14, p. 117—119.
476. Pignatelli B., Castegnaro M., Walker E. The effects of gallic acid and of ethanol on formation of nitroso dimethylamine.—In: *Environmental N-nitroso compounds: Analysis and formation*. Lyon, 1976, p. 173—178.
477. Poulsen E. Use of nitrates and nitrites as food additives in Nordic countries.—*Oncology*, 1980, 37, p. 299—301.
478. Preston-Martin S., Yu M., Benton B., Henderson B. N-nitroso compounds and childhood brain tumors: a case-control study.—*Cancer Res.*, 1982, 42, p. 5240—5245.
479. Preussmann R. Chemische Carcinogene in der menschlichen Umwelt.—*Handb. der allgem. Pathologie*. 1975, teil VI, S. 421—594.
480. Preussmann R. Public health significance of environmental N-nitroso compounds.—In: *Environmental carcinogens. Selected methods of analysis*. Vol. 6. N-nitrosamines. Lyon, 1983, p. 3—17. (IARC Sci. Publ.; N 45.)
481. Preussmann R., Eisenbrand G., Schmähl D. Carcinogenicity testing of low doses of nitrosopyrrolidine and of nitrosopyrrolidine and of nitrosobenzthiazuron and nitrosocarbaryl in rats.—In: *Environmental N-nitroso compounds: Analysis and formation*. Lyon, 1976, p. 429—433. (IARC Sci. Publ.; N 14.)
482. Preussmann R., Spiegelhalder B., Eisenbrand G., Janzowski C. N-nitroso compounds in food.—In: *Naturally occurring carcinogens—mutagens and modulators of carcinogenesis*. Baltimore: Univ. Park press, 1979, p. 185.

483. *Preussmann R., Spiegelhalter B., Eisenbrand G.* Reduction of human exposure to environmental N-nitroso compounds.—*Amer. Chem. Soc. Symp. Ser.*, 1981, **174**, p. 217—228.
484. *Rao G.* Nitrosation of drugs by human salivary nitrite.—*Arch. Oral. Biol.*, 1978, **23**, p. 749—750.
485. *Rappe C., Zingmark P.* Formation of N-nitrosamines in cutting fluids.—In: *Environmental aspects of N-nitroso compounds*. Lyon, 1978, p. 213—217. (IARC Sci. Publ.; N 19.)
486. *Reddy B.* Dietary factors and cancer of the large bowel.—*Semin. Oncol.*, 1976, **3**, p. 351—359.
487. *Reddy B., Cohen L., McCoy G. et al.* Nutrition and its relation to cancer.—*Adv. in Cancer Res.*, 1980, vol. **32**, p. 237—345.
488. *Reed P., Haines K., Smith P. et al.* Effect of cimetidine on gastric juice N-nitrosamine concentration.—*Lancet*, 1981, **11**, p. 553—556.
489. *Reiß J.* Mykotoxine in Lebensmitteln.—Stuttgart: Gustave Fischer, 1981.
490. *Reimann S., Hammett F.* The proliferation stimulating action of 1:2:5:6-dibenzanthracene on *Obelia geniculata*.—*Amer. J. Cancer*, 1935, **23**, p. 343.
491. *Roe F.* Testing for carcinogenicity and the problem of pseudocarcinogenicity.—*Nature*, 1983, **303**, p. 657—658.
492. *Rohl A., Langer A., Moncure G. et al.* Endemic pleural disease associated with exposure to mixed fibrous dust in Turkey.—*Science*, 1982, **216**, p. 518.
493. *Ross R., Morrison J., Rounbehler D.* N-nitroso compounds impurities in herbicide formulation.—*J. Agricult. Food Chem.*, 1977, **25**, p. 1416—1418.
494. *Rounbehler D., Krull I., Golf E. et al.* Exposure to N-nitrosodimethylamine in a leather tannery.—*Fd. Cosmet. Toxicol.*, 1979, **17**, p. 487—491.
495. *Saffiotti U.* Review of pesticide carcinogenesis data and regulatory approaches.—In: *Carcinogenic risk—strategies for intervention*. Lyon, 1979, p. 151—166. (IARC Sci. Publ.; N 25.)
496. *Sakula A.* Vitamin A and lung cancer.—*Brit. Med. J.*, 1976, **272**, p. 298.
497. *Sander J.* Kann Nitrit in der menschlichen Nahrung Ursache einer Krebsentstehung durch Nitrosamine sein?—*Arch. Hyg. Bakt.*, 1967, **151**, S. 22.
498. *Sander J., Bürkle G.* Induktion maligner Tumoren bei Ratten durch gleichzeitige Verfütterung von Nitrit und sekundären Aminen.—*Z. Krebsforsch.*, 1969, **73**, S. 54—66.
499. *Sander J., Aeikens B., Schweinsberg F. et al.* Untersuchungen zur Frage einer Akkumulation mit Nitrosaminen in Weizen nach gleichzeitiger Düngung mit Nitrat und sekundären Aminen.—*Z. Krebsforsch.*, 1973, **80**, S. 11—15.
500. *Sander J., Ladenstein M., La Bar J., Schweinsberg F.* Experiments of the degradation of nitrosamines by plants.—In: *N-nitroso compounds in the environment*. Lyon, 1974, p. 205—210. (IARC Sci. Publ.; N 9.)
501. *Sanders C., Conklin A., Gelman R. et al.* Pulmonary toxicity of mount St. Helens Volcanic ash.—*Environ. Res.*, 1982, **27**, p. 118—135.
502. *Sawicki E.* Analysis for airborne particulate hydrocarbons: their relative proportions as affected by different types of pollution.—*Natl. Cancer Inst. Monogr.*, 1962, N 9, p. 201—218.
503. *Sawicki E.* Airborne carcinogens and allied compounds.—*Arch. Environ. Health*, 1967, **14**, p. 46—53.
504. *Sawicki E.* Chemical composition and potential genotoxic aspects of polluted atmospheres.—In: *Air pollution and cancer in man*. Lyon, 1977, p. 127—157. (IARC Sci. Publ.; N 16.)
505. *Sawicki E., Elbert W., Hauser T. et al.* Benzo(a)pyrene content of the air of american communities.—*Amer. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 1960, **21**, p. 443—451.
506. *Scanlan R.* N-nitrosamines in foods.—*CRC Critical Rev. Food Technol.*, 1975, April, p. 357—402.
507. *Scarpelli D.* Cyclopropenoid fatty acids: naturally occurring mitogens present in plants of the order Malvales.—In: *Abstracts of XI Intern. Cancer Congress*. Florence, 1974, p. 42.
508. *Scheunig G., Ziebarth D.* Formation of nitrosamines by interaction of some drugs with nitrite in human gastric juice.—In: *Environmental N-nitroso compounds: Analysis and formation*. Lyon, 1976, p. 269—277. (IARC Sci. Publ.; N 14.)



509. *Schmähl D., Osswald H.* Carcinogenesis in different animal species by diethylnitrosamine.— *Experientia*, 1967, 23, p. 497—498.
510. *Schmähl D., Scherf H.* Carcinogenic activity of N-nitrosodiethylamine in snakes.— *Naturwiss.*, 1983, 70, S. 94.
511. *Scott P.* Patulin.— In: *Environmental carcinogens. Selected methods of analysis. Vol. 5. Mycotoxins*: Lyon, 1983, p. 311—327.
512. *Seiler J.* Evaluation of some pesticide for mutagenicity.— *Proc. Europ. Soc. Toxicol.*, 1975, 17, p. 398—404.
513. *Semmelroggen G.* The problem of cancer—inducing nitrosamines in cutting and grinding fluids.— *Tooling and Production*, 1978, 44, p. 351—359.
514. *Sen N., Donaldson B., Charbonneau C.* Formation of nitrosodimethylamine from the interaction of certain pesticides and nitrite.— In: *N-nitroso compounds in the environment*. Lyon, 1974, p. 76—79.
515. *Sen N., Iyengar J., Miles W., Panalaks T.* Nitrosamines in cured meat products.— In: *Environmental N-nitroso compounds: Analysis and formation*. Lyon, 1976, p. 333—342. (IARC Sci. Publ.; N 14).
516. *Sen N., Donaldson B., Seaman S. et al.* Recent studies in Canada on the analysis an occurrence of volatile and nonvolatile N-nitroso compounds in food.— In: *Environmental aspects of N-nitroso compounds*. Lyon, 1978, p. 373—393. (IARC Sci. Publ.; N 19).
517. *Shamberger P., Frost D.* Possible protective effect of selenium against human cancer.— *Can. Med. Assoc. J.*, 1969, 100, p. 682—686.
518. *Shimkin M., Koe B., Zechmeister L.* An instance of the occurrence of carcinogenic substances in certain Barnacles.— *Science*, 1951, 113, p. 650.
519. *Siemssen O., Siemssen S., Nielson N. et al.* Volatile nitrosamines in food and beverages in Southern Greenland.— In: *Circumpolar Health of St. Copenhagen.*, 1982, p. 289—290.
520. *Smulevich V.* Ecological approach to cancer epidemiology.— *Ecol. Disease*, 1983, 2, p. 75—79.
521. *Southworth G.* The role of volatilization in removing polycyclic aromatic hydrocarbons from aquatic environments.— *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 1979, 21, p. 507—514.
522. *Spiegelhalder B., Eisenbrand G., Preussmann R.* Contamination of beer with trace quantities of N-nitrosodimethylamine.— *Fd. Cosmet. Toxicol.*, 1979, 17, p. 29—31.
523. *Spiegelhalder B., Preussmann R.* Nitrosamines and rubber.— In: *N-nitroso compounds: Occurrence and biological effects*. Lyon, 1982, p. 231—243. (IARC Sci. Publ.; N 41).
524. *Stehlik G., Richter O., Altmann H.* Concentration of dimethylnitrosamine in the air of smoke-filled rooms.— *Ecotoxicol. Environ. Safety*, 1982, 6, p. 495.
525. *Stephany R., Freudenthal J., Schuller P.* Quantitative and qualitative determination of some volatile nitrosamines in various meat products.— In: *Environmental N-nitroso compounds*. Lyon, 1976, p. 343—354.
526. *Stubblefield R., Van Egmond H., Paulsch W.* Collaborative study of method for determination and confirmation of identity of aflatoxin M<sub>1</sub> in dairy products.— *J. Assoc. Offic. Anal. Chem.*, 1980, 63, p. 907—921.
527. *Subramanyam S., Venkat R., Prem Veer Reedy G., Murthy K.* Cytological effects of argemone oil on the mitotia cells of *Allium cepa*.— *Proc. Andian Acad. Sci.*, 1974, 79, p. 216—226.
528. *Suess M.* The environmental load and cycle of polycyclic aromatic hydrocarbons.— *Sci. Total Environ.*, 1976, 6, p. 239—250.
529. *Sugimura T., Fujimura Sh., Kugure K. et al.* Production of adenocarcinomas in glandular stomach of experimental animal by N-methyl-N-nitro-N-nitroguanidine.— *GANN Monogr.*, 1969, N 8, p. 157—196.
530. *Sullivan J.* Oil.— *Environment*, 1975, 17, p. 38—40.
531. *Szymczykiwicz K., Swiatczak J.* Zanieczyszczenie powietrza atmosferycznego m. Łodzi w latach 1966—1969.— *Zdrowie publ.*, 1971, 82, s. 1075—1085.
532. *Tak-Min Kung, Wing-Ling N., Gibson J.* Volcanoes and carcinoma of the thyrooid: a possible association.— *Arch. Environ. Health*, 1981, 36, p. 265.
533. *Tate R., Alexander M.* Formation of dimethyl- and diethylamine in soil treated with pesticides.— *Soil Sci.*, 1974, 118, p. 317—321.

534. *Tate R., Alexander M.* Stability of nitrosamines in samples of lake water, soil and sewage.—*J. Natl. Cancer Inst.*, 1975, **54**, p. 327—330.
535. *Tello E.* Hidroarsenicismo crónico regional endemico (Hacre) Córdoba, Argentina.—Córdoba: Impr. univ. 1951.—157 p.
536. *Terracini B., Magee P., Barnes J.* Hepatic pathology in rats on low dietary levels of dimethylnitrosamine.—*Brit. J. Cancer*, 1967, **21**, p. 559—565.
537. *Thornton S., Diamond L., Baird W.* Metabolism of benzo(a)pyrene by fish cells in culture.—*J. Toxicol. Environ. Health.*, 1982, **10**, p. 157—167.
538. *Tomatis L., Cabral J., Likhachev A., Ponomarev V.* Increased cancer incidence in the progeny of male rats exposed to ethylnitrosourea before mating.—*Inter. J. Cancer*, 1981, **28**, p. 475—478.
539. *Tomingas R.* Untersuchung der PAH Belastung im Ruhrgebiet-Vergleich mit einer Reinluftdotation.—*VDJ Ber.*, 1979, **358**, S. 147—153.
540. *Tomingas R., Pott F., Volmer G.* Profile von polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen in Immissionen verschiedener Schwebstoffsammelstationen in der westlichen Bundesrepublik Deutschland.—*Zbl. Bakt. Hyg.*, 1978, **166**, S. 322—331.
541. *Tseng Wen-Ping.* Effects and dose-response relationships of skin cancer and blackfoot disease with argenic.—*Environ. Health Perspect.*, 1977, **19**, p. 109—119.
542. *Turusov V., Day N., Tomatis L. et al.* Tumors in CF-1 mice exposed for six consecutive generations to DDT.—*J. Natl. Cancer Inst.*, 1973, **51**, p. 983.
543. *Ueno Y.* Luteoskyrin and other penicillium islandicum toxins.—In: *Environmental carcinogens. Selected methods of analysis. Vol. 5. Mycotoxins.* Lyon, 1983, p. 399—417. (IARC Sci. Publ.; N 44.)
544. *Uibu J., Bogovski P., Tauts O.* Formation of nitrosodimethylamine by microorganisms used in the baking industry or isolated from the raw materials of bakery products.—In: *Environmental aspects of N-nitroso compounds.* Lyon, 1978, p. 247—256. (IARC Sci. Publ.; N 19.)
545. *Volfsen N., Kalinovskiy V., Pliss G. et al.* Morphological and biochemical changes in rat stomach by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine.—*Exp. Pathol.*, 1979, **17**, p. 293—300.
546. *Wagner K., Siddigi J.* Der Stoffwechsel von 3,4-Benzpyren, 3,4-Benzfluoranten im Sommerweizen.—*Z. Pflanzenernähr.*, 1970, **127**, p. 211—218.
547. *Wainwright T., Slack P., Long D.* N-nitrosodimethylamine precursors in malt.—In: *N-nitroso compounds: Occurrence and biological effects.* Lyon, 1982, p. 71—80. (IARC Sci. Publ.; N 41.)
548. *Walker E., Castegnaro M., Gričič L.* N-nitrosamines in the diet of experimental animals.—*Cancer Lett.*, 1979, **6**, p. 175—178.
549. *Waller R.* The benzpyrene content of town air.—*Brit. J. Cancer*, 1952, **6**, p. 8—12.
550. *Wang C., Chin C., Pamukcu A., Bryan G.* Identification of carcinogenic isolated from bracken fern (*Pteridium agralinum*).—*J. Natl. Cancer Inst.*, 1976, **56**, p. 33—36.
551. *Weisburger J., Raineri R.* Dietary factors and the etiology of gastric cancer.—*Cancer Res.*, 1975, **35**, p. 3469—3474.
552. *Wettig K., Shabad L., Chesina A.* Bestimmung von 3,4-Benzpyren in Pflanzensawen vor und nach Keimung.—*Z. Hyg.*, 1972, **12**, p. 933—934.
553. *Wynder E.* Nutrition and cancer.—*Fed. Proc.*, 1976, **35**, p. 1309—1315.
554. *Yeh Shu.* Skin cancer in chronic arsenicism.—*Hum. Pathol.*, 1973, **4**, p. 469—485.
555. *Ziebarth D.* Vergleichende Untersuchungen des Nitrosierungsverhaltens von Arzneimitteln bei konstantem pH-wert und unter simulierten Magenbedingungen.—*Arch. Geschwulstforsch.*, 1982, **52**, S. 429—442.
556. *Ziebarth D., Scheunig G.* Effects of some inhibitors on the nitrosation of drugs in human gastric juice.—In: *Environmental N-nitroso compounds: Analysis and formation.* Lyon, 1976, p. 279—290. (IARC Sci. Publ.; N 14.)
557. *Zingmark P., Rappe C.* On the formation of N-nitrosodienthanolamine from a grinding fluid under simulated gastric conditions.—*Ambio*, 1976, **5**, p. 80—81

## ОГЛАВЛЕНИЕ

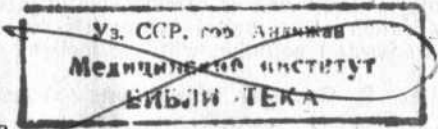
Предисловие (К. М. Сытник) . . . . .	3
<b>Глава 1. Онкологическая экология и ее задачи (А. И. Быкорез, Б. Л. Рубенчик) . . . . .</b>	<b>5</b>
Роль физико-химического окружения (биотопа) в образовании, распаде и влиянии онкогенных факторов на биоценозы и человека . . . . .	9
Значение живых организмов (биома) для круговорота канцерогенных факторов и возникновения опухолей . . . . .	10
Роль канцерогенных факторов в повреждении живых организмов и биоценозов . . . . .	14
Экологический мониторинг канцерогенных агентов . . . . .	16
Использование экологических подходов для уменьшения последствий загрязнения окружающей среды канцерогенами . . . . .	19
<b>Глава 2. Химические трансформирующие соединения в растительных сообществах (Э. И. Слепян) . . . . .</b>	<b>23</b>
Расcеяние химических трансформирующих соединений в фитосфере . . . . .	24
Загрязнение растений химическими трансформирующими соединениями и возможности его регуляции . . . . .	36
Значение химических трансформирующих соединений для онтогенеза и филогении растений . . . . .	42
<b>Глава 3. Абиогенные источники канцерогенных веществ и их возможное влияние на организм человека (А. П. Ильницкий) . . . . .</b>	<b>56</b>
<b>Глава 4. Экологические аспекты циркуляции полициклических ароматических углеводородов (А. П. Ильницкий) . . . . .</b>	<b>64</b>
Природные источники и естественный уровень ПАУ . . . . .	67
Антропогенные (техногенные) источники канцерогенных ПАУ и обуславливаемые ими уровни загрязнения . . . . .	73
Циркуляция канцерогенных ПАУ в окружающей среде . . . . .	76
Действие ПАУ на живые организмы . . . . .	93
<b>Глава 5. Образование и распространенность нитрозосоединений в окружающей среде (П. А. Боговский) . . . . .</b>	<b>97</b>
Канцерогенное действие НС . . . . .	98
Образование НС . . . . .	101
НС и их предшественники в окружающей среде . . . . .	103
Принципы предупреждения воздействия НС на человека . . . . .	127
<b>Глава 6. Канцерогенность пестицидов, загрязняющих биосферу (Б. Л. Рубенчик) . . . . .</b>	<b>135</b>
Канцерогенность пестицидов для лабораторных животных . . . . .	136
Пестициды — источники канцерогенных нитрозосоединений . . . . .	140
Применение пестицидов и онкологическая заболеваемость населения . . . . .	141

Глава 7. Экологические аспекты взаимосвязи питания и рака (Б. Л. Рубенчик, Я. Л. Костюковский, Д. Б. Меламед) . . . . .	145
Экологические факторы и загрязнение пищи канцерогенными веществами . . . . .	147
Влияние природных условий на образование и разложение микотоксинов . . . . .	161
Экологические факторы и модифицирующее действие пищи при канцерогенезе . . . . .	165
<b>Глава 8. Мониторинг химических канцерогенов в окружающей человека среде . . . . .</b>	<b>168</b>
Принципы и задачи мониторинга (Л. А. Грицюте) . . . . .	168
Мониторинг канцерогенных полициклических ароматических углеводородов в атмосферном воздухе населенных мест (Н. Я. Янышева, И. С. Киреева) . . . . .	172
<b>Глава 9. Биотестирование канцерогенов (Г. Б. Плисс) . . . . .</b>	<b>198</b>
Современные методы биотестирования химических канцерогенов . . . . .	198
Оценка реального канцерогенного риска и проблема экстраполяции на человека результатов биотестирования . . . . .	214
Заключение . . . . .	219
Conclusion . . . . .	224
Принятые сокращения . . . . .	225
Список литературы . . . . .	226

## CONTENTS

Introduction (K. M. Sytnik)	3
<b>Chapter 1. Onkologic ecology and its goals (A. I. Bykorez, B. L. Rubenchik)</b>	<b>5</b>
Role of physico-chemical environment (biotope) in formation, degradation of carcinogenic agents and their influence on biocenosis and man	9
The participation of live organisms (biome) in the turnover of carcinogenic substances and tumor development	10
Elucidation of significance of carcinogenic factors for impairment of live organisms and biocenoses	14
Ecologic monitoring of carcinogenic agents	16
Application of ecological approaches for reduction of consequences of environmental pollution with carcinogenic agents	19
<b>Chapter 2. Chemical transforming compounds in plant communities (E. I. Slepian)</b>	<b>23</b>
Scattering of chemical transforming substances in phytosphere	24
Plant pollution with chemical transforming substances and possibilities of its control	36
Significance of transforming compounds for plant ontogenesis and phylogenesis	42
<b>Chapter 3. Abiogenous sources of carcinogenic substances and their possible impact on human organism (A. P. Il'nitsky)</b>	<b>56</b>
<b>Chapter 4. Ecologic aspects of circulation of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) (A. P. Il'nitsky)</b>	<b>64</b>
Natural sources and PAH natural level	67
Antropogenic (technogenic) sources of carcinogenic PAH and resulting pollution levels	73
Circulation of carcinogenic PAH in the environment	76
PAH effect on live organisms	93
<b>Chapter 5. Formation and distribution of nitroso compounds in the environment (P. A. Bogovsky)</b>	<b>97</b>
Carcinogenic action of nitroso compounds	98
Nitroso compounds formation	101
Nitroso compounds and their precursors in the environment	103
Principles of prevention of nitroso compound effect on man	127
<b>Chapter 6. Carcinogenic effect of pesticides polluting environment (B. L. Rubenchik)</b>	<b>135</b>
Carcinogenic effect of pesticides on laboratory animals	136
Pesticides as sources of carcinogenic nitroso compounds	140
Pesticide exposures and cancer morbidity	141

Chapter 7. Ecologic aspects of interrelation between nutrition and cancer (B. L. Rubenchik, Ya. L. Kostyukovsky, D. B. Melamed) . . . . .	145
Ecological factors and contamination of food with carcinogenic substances . . . . .	147
Influence of natural conditions on mycotoxins formation and distraction . . . . .	161
Ecological factors and modifying effect of food in carcinogenesis . . . . .	165
Chapter 8. Monitoring of chemical carcinogenic agents in the human environment . . . . .	168
Principles and purposes of monitoring (L. A. Griçute) . . . . .	168
Monitoring of carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons in atmospheric air of populated areas. (N. Ya. Yanysheva, I. S. Kireeva) . . . . .	172
Chapter 9. Biotesting of carcinogenic substances (G. B. Pliss) . . . . .	198
Modern methods of biotesting of chemical carcinogenic agents . . . . .	198
Estimation of the real carcinogenic hazard and difficulties in extrapolation of biotesting data on man . . . . .	214
Conclusion . . . . .	224
Adopted abbreviations . . . . .	225
References . . . . .	226



Анатолий Иосифович Быкорез  
 Борис Львович Рубенчик  
 Эрик Иосифович Слепян  
 Андрей Павлинович Ильницкий  
 Павел Александрович Боговский  
 Нинель Яковлевна Янышева  
 Лайма Августиновна Грицоте  
 Инна Степановна Киреева  
 Геннадий Борисович Плисс  
 Яков Львович Костюковский  
 Давид Борисович Меламед

**ЭКОЛОГИЯ И РАК**

Утверждено к печати ученым советом  
 Института проблем онкологии  
 им. Р. Е. Кавецкого АН УССР

Редактор И. Н. Собова  
 Оформление художника Ю. П. Щепкина  
 Художественный редактор Б. И. Прищепина  
 Технический редактор Г. Р. Боднер  
 Корректоры Н. А. Луцкая, Л. Н. Творковская



Информ. бланк № 6888  
 Сдано в набор 18.01.85. Подп. в печ. 11.07.85.  
 БФ 39433. Формат 60×90/16. Бум. тип. № 1.  
 Лит. гарн. Выс. печ. Усл. печ. л. 16,0. Усл.  
 кр.-отт. 16,0. Уч.-изд. л. 19,93. Тираж 3000 экз.  
 Заказ 5-40. Цена 3 р. 30 к.  
 Издательство «Наукова думка».  
 252601 Киев 4, ул. Репина, 3.  
 Киевская книжная типография научной книги.  
 252004 Киев 4, ул. Репина, 4.