

## ЧТО ТАКОЕ ХИМИЧЕСКАЯ ЭКОТОКСИКОЛОГИЯ

К. Н. ЗЕЛЕНИН

*Российская военно-медицинская академия, Санкт-Петербург*

## WHAT A CHEMICAL TOXICOLOGY IS

K. N. ZELENIN

*The basic concepts and rules of interdisciplinary scientific field, chemical ecotoxicology, are discussed.**Обсуждены основные понятия и положения междисциплинарного научного направления – химической экотоксикологии.*

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время значительная часть человечества в той или иной мере подвержена действию различных химикатов. Стремление лучше понять связи между свойствами химикатов и их воздействием как на человека, так и на экосистемы и привело к возникновению новой междисциплинарной отрасли науки об окружающей среде – химической экотоксикологии [1–3]. Толчком к ее возникновению явилось появление в 1962 году книги Рэчел Карсон “Молчаливая весна”, в которой автор делает вывод о надвигающейся на человечество беде, талящейся в пагубном действии химических веществ на природу. Детальная картина постепенной токсификации планеты обрисована в статье А.П. Пурмаля [4].

Одним из последствий публикации “Молчаливой весны” стало возникновение алармистских движений различного толка, философское осмысление проблемы защиты окружающей среды и издание правительственных законодательных актов, регламентирующих использование пестицидов и других химикатов.

В самостоятельную науку химическая экотоксикология выделилась в конце 60-х годов. Три дисциплины – химия, экология (наука о взаимоотношениях, которые определяют распространение и соотношения живых существ) и токсикология (учение о токсичности) – были объединены в единую научную дисциплину. На самом деле, эта область знаний включает в себя помимо указанных элементы и других наук, таких, как биохимия, физиология, популяционная генетика.

В 90-х годах было дано определение химической экотоксикологии как области знаний о распространении и влиянии антропогенных химикатов и продуктов их трансформации на экосистемы.

В химической экотоксикологии используют специфические термины. Экотоксикантом называют токсичное и устойчивое в условиях окружающей среды вещество, способное накапливаться в организмах до опасных уровней концентраций. Чужеродные для организмов химические вещества, не входящие в естественный биотический круговорот, называют ксенобиотиками.

Экологическая магнификация обозначает процесс увеличения концентрации химиката в организмах при

переходе от низших трофических уровней данной экосистемы к высшим. Типичный пример: в планктоне содержание диметилртути составляет примерно 0,01 мкг/г, в мышечной ткани хищных рыб достигает 1,5, а у птиц-рыболовов — 3–14 мкг/г.

## ОСОБО ОПАСНЫЕ ЭКОТОКСИКАНТЫ

**Тяжелые металлы.** Молекулярными мишенями, то есть объектами атаки ионов тяжелых металлов, служат: 1) гемсодержащие белки и ферменты; 2) системы перекисного и свободнорадикального окисления липидов и белков, а также системы антиоксидантной и антипероксидной защиты; 3) ферменты транспорта электронов и синтеза АТФ; 4) белки клеточных мембран и ионные каналы мембран.

Ионы Pb, Hg, Co, Cd образуют прочные комплексы с аминокислотами и другими биомолекулами, содержащими тио-(HS-) или алкилтиогруппировки (RS-). Многие комплексы металлов с органическими лигандами близки по параметрам (размеру, распределению зарядов) к обычным субстратам (аминокислотам, гормонам, нейромедиаторам) и поэтому могут связываться с соответствующими рецепторами (эффект мимикрии). Например, комплекс, образуемый ртутью и аминокислотой цистеином, имитирует аминокислоту метионин, необходимую для биосинтеза адреналина и холина.

Другой механизм токсического действия заключается в замене биометаллов в металлсодержащих биоконкомпексах, что вызывает потерю последними биологической активности. Так, в результате замены иона Zn на Hg или Pb происходит дезактивация участвующих в синтезе гема ферментов карбоангидразы и аминолевулинатдегидратазы. Кроме того, ионы свинца, кобальта и кадмия активируют фермент гемокиназу, разлагающий гем. Потеря гема приводит к развитию анемии.

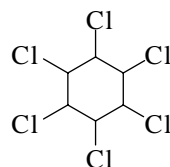
Токсический эффект тяжелых металлов связан также с нарушением синтеза цитохрома P-450, ответственного за биодegradацию ксенобиотиков. Нарушение этой системы приводит к накоплению органических токсиантов в тканях и органах. Однако цитохром P-450 участвует в метаболизме не только ксенобиотиков, но и эндогенных биологически активных веществ: гормонов, катехоламинов, витаминов группы Д, холестерина. Поэтому нарушение их синтеза или снижение активности может вызвать глубокие нарушения метаболизма.

В случае ионов свинца, ртути, хрома, кадмия и других тяжелых металлов отмечена активация перекисного и свободнорадикального окисления. В результате этого повреждаются некоторые белки, нуклеиновые кислоты, липиды, а также биомембраны. Повреждающий эффект объясняется ингибированием металлами ферментов, защищающих организм от накопления в нем H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Пероксид водорода, в свою очередь, может

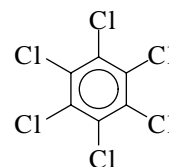
давать высокоактивный в реакциях окисления и потому обладающий повреждающим действием свободный радикал гидроксила.

**Органические экотоксианты.** Среди миллионов органических веществ, продуктов органического синтеза, отходов промышленного производства и применяемых в различных областях человеческой деятельности (от пестицидов до трансформаторных масел, от топлив до моющих средств) существует множество органических экотоксиантов. Ограничимся примером наиболее опасных хлорорганических экотоксиантов.

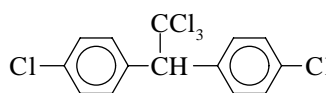
Будучи малополярными органическими веществами, хлорорганические пестициды обладают кумулятивным токсическим эффектом — накапливаются в жировых тканях. Способность атома хлора к нуклеофильному замещению объясняет их высокую биологическую активность. Они реагируют с аминокруппами белков и нуклеиновых кислот, вызывая их необратимое поражение. Некоторые из хлорорганических пестицидов были известны давно, однако их пестицидные свойства выявлены лишь в 40-х годах. Таковы гексахлорциклогексан, ДДТ и гексахлорбензол:



Гексахлорциклогексан

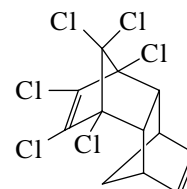


Гексахлорбензол

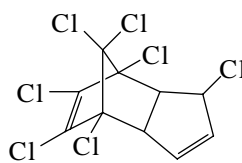


ДДТ

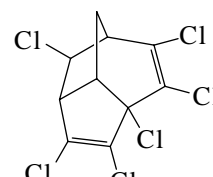
1,1-Ди(4-хлорфенил)-2,2,2-трихлорэтан



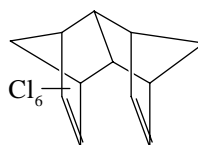
Алдрин



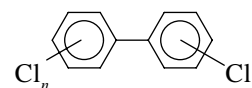
Гептахлор



Хлорден



Изоэдрин



Полихлорированные бифенилы

С конца 40-х годов началось производство пестицидов так называемой дреиновой группы, являющихся

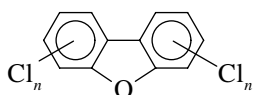
полихлорированными циклодиенами или их производными (алдрин, гептахлор, хлорден, изоэдрин). К числу пестицидов относятся и полихлорированные бифенилы.

В пресноводных водоемах хлорсодержащие пестициды быстро накапливаются в микроводорослях. От 50 до 80% примеси ДДТ к воде сорбируется водорослью хлорелла менее чем за одну минуту. В наибольших количествах полихлорированные экотоксиканты регистрируются в организмах высших уровней водных экосистем, жировых тканях хищных рыб и питающихся ими птиц и животных.

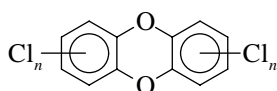
Увеличение размаха изменчивости привело к росту числа устойчивых (резистентных) к действию хлорорганических пестицидов видов насекомых-вредителей. Таким образом, хлорсодержащие пестициды, выступая как мощный фактор антропогенного воздействия, катастрофически влияют на многие экосистемы. Особенно неблагоприятные последствия их использования проявляются в агроценозах, приводя к сокращению и без того бедного видового состава этих искусственных экосистем. К числу экотоксикантов относятся и хлорированные фенолы, используемые как консерванты древесины, дезинфицирующие средства, полупродукты в синтезе различных пестицидов.

Одними из источников загрязнения водных экосистем служат целлюлозно-бумажные комбинаты, применяющие хлор для отбеливания целлюлозы. Значительные количества хлорорганических соединений поступают в газовую фазу при сжигании и пиролизе бытовых отходов и других видов топлива при относительно низких температурах (500–700°C). Особую опасность представляют содержащиеся в летучей золе полихлорированные дибензо-*n*-диоксины (ПХДД) и дибензофураны (ПХДФ).

Чрезвычайно широкий спектр биологического действия ПХДД и ПХДФ стал причиной выделения этих ксенобиотиков в категорию суперэкотоксикантов. 2,3,7,8-Тетрахлордибензо-*n*-диоксин (2,3,7,8-ТХДД) гораздо токсичнее таких боевых отравляющих веществ, как зарин и VX-газ:



ПХДФ



ПХДД

Множественность клеточных мишеней для диоксинов и подобных веществ в различных биологических средах определяет широкий спектр токсических эффектов. В их числе: 1) эмбриотоксические и тератогенные (эффекты в отношении развития) – повышение числа спонтанных аборт, рождение потомства с аномалиями развития; 2) иммунотоксические, аналогичные действию вируса СПИД; 3) гистопатологические,

вызывающие болезнь хлоракне (изменение клеток сальных желез кожи) и язвенную болезнь; 4) метаболические, связанные с модуляцией активности; 5) эндокринно-токсические, связанные с влиянием на метаболизм гормонов тироксина, эстрогенов, андрогенов (подавление синтеза тестостерона приводит к устойчивой феминизации потомства); 6) нейротоксические, проявляющиеся в повышенной нервозности, депрессивных состояниях, снижении уровня умственного развития, что объясняют влиянием полихлорированных диоксинов и дибензофуранов на метаболизм некоторых нейротрансмиттеров в клетках головного мозга; 7) канцерогенные, вызывающие образование злокачественных опухолей (подробно о диоксинах см. [5]).

## ПОВЕДЕНИЕ ЭКОТОКСИКАНТОВ В ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЕ

**Абиотические процессы.** Тяжелые металлы после поступления в окружающую среду подвергаются различным превращениям с изменением валентности и растворимости. Металлургические предприятия выбрасывают тяжелые металлы преимущественно в нерастворимой форме, однако в ходе атмосферного переноса происходит постепенное их выщелачивание из аэрозольных частиц и переход в ионную, водорастворимую форму. Это обусловлено присутствием в атмосфере сильных кислот ( $\text{HNO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ). Об интенсивности выщелачивания говорит тот факт, что аэрозоль Антарктиды содержит металлы исключительно в водорастворимой форме.

Органические экотоксиканты подвергаются следующим основным превращениям.

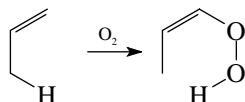
**Гидролиз.** Включает омыление сложных эфиров, замену атомов галогенов на гидроксильную группу. Типичен пример гидролитической замены атома хлора на *HO*-группу в хлорсодержащих пестицидах. Скорость их гидролиза сильно зависит от pH почвы и температуры. В частности, в кислых почвах российского Причерноморья с их низкими температурами хлорорганические пестициды сохраняются долгие годы.

**Восстановление.** Восстановительные процессы в окружающей среде реализуются обычно только в анаэробном окружении, например в донных отложениях. В результате жизнедеятельности некоторых микроорганизмов происходит выделение водорода, восстановление  $\text{Fe(III)}$  до  $\text{Fe(II)}$  и некоторые другие процессы.

**Окисление.** Окисление химикатов в газовой и водной фазах, а также в адсорбированном состоянии происходит главным образом за счет различных активированных форм кислорода.

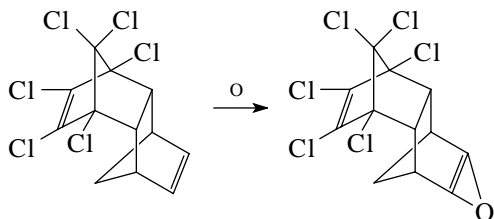
Химические реакции с участием синглетного (возбужденного) кислорода определяются электронным строением его молекулы: наличие незаполненной

$\pi^*$ -орбитали обуславливает его электрофильный характер, поэтому синглетный кислород вступает в реакции с непредельными соединениями, например присоединяется к алкенам с атомом водорода в  $\alpha$ -положении по схеме



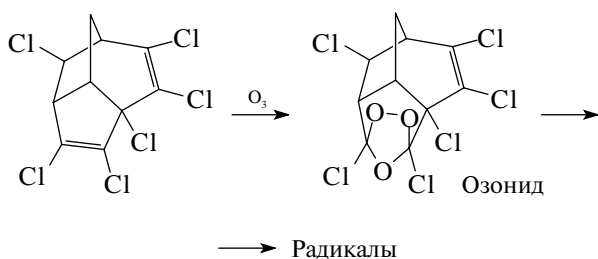
Концентрации синглетного кислорода в атмосфере находятся на уровне  $10^8 \text{ см}^{-3}$ , а в водных средах  $10^{-12} \text{ М}$ , и такие малые концентрации не позволили пока детализировать его роль в экосистемах.

В верхних слоях атмосферы при фотодиссоциации молекул кислорода, а в тропосфере, куда не проникает свет с длиной волны менее 290 нм, при фотодиссоциации диоксида азота образуется атомарный кислород. Он может присоединяться к двойным связям алкенов, как это показано на примере инсектицида алдрина:



В реакциях с алкенами конкурирует и другая активная форма кислорода — озон, концентрация которого в приземном воздухе находится на уровне  $10^{12} - 10^{13} \text{ см}^{-3}$ .

Реакции алкенов, например хлордена, с озоном включают несколько стадий. В результате первой из них образуется озонид, дальнейшее разрушение с разрывом связи  $\text{O}-\text{O}$  приводит к образованию реакционноспособных радикалов:



**Фотохимические процессы.** Возвращение из возбужденного в основное состояние при поглощении молекулами квантов света возможно несколькими способами, за счет фотоизомеризации, фотоионизации, переноса энергии на другую молекулу, которая после этого претерпевает химическое превращение, и фотоминерализации. Из числа этих превращений остановимся на последнем. Оно представляет собой полное разложение химикатов на простые неорганические молекулы ( $\text{CO}_2$ ,

$\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{HCl}$ ). Сравнительно устойчивые в водной и газовой средах хлорорганические пестициды, адсорбируясь на поверхности силикатных материалов, быстро минерализуются.

## БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ЭКОТОКСИКАНТОВ

**Неорганические экотоксиканты.** Многие организмы имеют естественные механизмы метаболизма и удаления тяжелых металлов, чаще всего в форме металлорганических соединений. Один из наиболее изученных механизмов биометилирования включает перенос метил-аниона от модифицированной формы витамина  $\text{B}_{12}$  (метилкобаламина). Донором метил-аниона служат также производные  $\text{N}$ -метилтетрагидрофолата и  $\text{S}$ -аденозилметионина. По такому механизму происходит биометилирование ртути, свинца и олова.

Процессы биометилирования наиболее интенсивно осуществляются микроорганизмами (псевдомонадоподобными бактериями), обитающими в донных отложениях. Поэтому металлорганические соединения прежде всего и в наибольших количествах поступают в водные экосистемы. Вследствие довольно высокой химической устойчивости и липофильности органические формы ртути и некоторых других тяжелых металлов накапливаются в жировых тканях и передаются по пищевым цепям.

**Метаболизм органических экотоксикантов.** Энзиматические реакции могут приводить как к детоксикации экотоксикантов (которые при попадании в организм становятся ксенобиотиками), так и к образованию метаболитов с более высокой токсичностью, в последнем случае говорят об активации. Возможны три типа превращений под действием энзимов: полная минерализация; разрушение ксенобиотика до низкомолекулярных соединений, которые затем выделяются в окружающую среду и включаются в природный круговорот веществ; химическая трансформация с накоплением метаболитов в клетках организма.

**Неспецифические энзиматические превращения.** Живые организмы, за исключением некоторых видов бактерий, не имеют специфических энзимов для преобразования ксенобиотиков. Неспецифические энзиматические превращения обычно включают в себя реакции окисления, восстановления и гидролиза. Окислительные процессы наиболее распространены. Типичен пример окислительного метаболизма этанола алкоголь- и затем альдегиддегидрогеназами ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} \rightarrow \text{CH}_3\text{CHO} \rightarrow \text{CH}_3\text{COOH}$ ). Восстановительные процессы в организмах исследованы не так хорошо, как окислительные. Пример восстановительного превращения — восстановление дисульфидов. Предполагается, что в тканях растений нитросоединения восстанавливаются нитро- и азоредуктазами в амины.

К реакциям гидролиза в первую очередь относятся протеолитическое расщепление крахмала, белков и нейтральных жиров, катализируемое ферментами гидролазами (в случае энзимов, расщепляющих сложные эфиры типа жиров, их называют эстеразами). Среди средств химической защиты растений от насекомых много веществ со сложноэфирной группировкой, особенно среди фосфорорганических соединений. Это объясняется тем, что в организмах насекомых в отличие от организма млекопитающих набор эстераз беден, поэтому у насекомых не происходит их быстрого обезвреживания и они накапливаются до летальных концентраций.

**Конъюгация.** У растений, не имеющих системы выделения, аналогичной органам выделения животных, обычно происходит конъюгирование ксенобиотиков (или их метаболитов) с углеводами и депонирование в местах, не связанных с общим метаболизмом.

Важной стадией биологической трансформации у позвоночных животных является перевод гидрофобных соединений в водорастворимые, способные выводиться с мочой. Предварительной стадией трансформации гидрофобного ксенобиотика должно быть введение в молекулу полярной группы, например его С-гидроксилирование. Далее происходит конъюгация – связывание ксенобиотиков или продуктов их трансформации с гидрофильными молекулами, такими, как сульфат-ион и глюкуроновая кислота. Сульфат-ион и глюкуроновая кислота в малых концентрациях присутствуют в биосредах.

Суммарный процесс С-гидроксилирования и конъюгации с сульфат-ионом приведен для молекулы бензола:



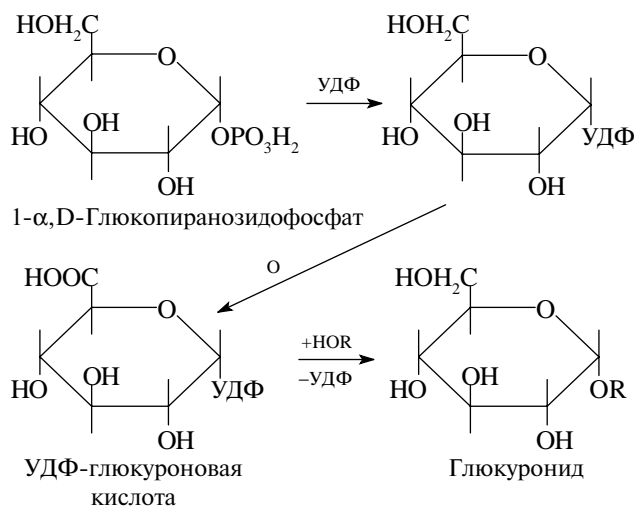
В конечном результате токсичный бензол удаляется из организма с мочой в виде калиевой соли сульфата эфира фенола.

Ниже приведена схема 1, показывающая образование находящимися в биологических средах кофактором уридинфосфатом (УДФ) и 1-глюкозидофосфатом УДФ-глюкуроновой кислоты. Взаимодействие УДФ-глюкуроновой кислоты с гидроксилированной молекулой ксенобиотика (ROH) приводит к образованию конъюгата глюкуронида.

Образующиеся с сульфат-ионом или уроновыми кислотами гидрофильные конъюгаты далее удаляются из организма системами выделения. В итоге молекулы ксенобиотика выводятся из организма. Подробно аспекты метаболизма ксенобиотиков освещены в статье [6].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пути развития бурно прогрессирующей химической экотоксикологии заключаются в прослеживании всех



**Схема 1**

возможных маршрутов аккумуляции, биотрансформации экотоксикантов, выяснении множественных связей экотоксикантов с теми или иными видами биот, предсказании экотоксикологических последствий.

Особенно важны количественные характеристики, касающиеся устойчивости химикатов и образования продуктов их превращений в природных условиях, которые получают либо в ходе мониторинга – отслеживания изменения концентраций отдельных химических соединений путем систематического анализа представительных проб воздуха, воды и почвы, либо в результате лабораторного моделирования. Таким образом, эти методы должны всесторонне совершенствоваться.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кортэ Ф. Экологическая химия. М.: Мир, 1997.
2. Секи Х. Органические вещества в водных экосистемах. Л.: Гидрометеиздат, 1986.
3. Исидоров В.А. Введение в курс химической экотоксикологии. СПб.: Изд-во СПб. ун-та, 1997.
4. Пурмаль А.П. Антропогенная токсикация планеты // Соросовский Образовательный Журнал. 1998. № 9. С. 39–51.
5. Будников Г.К. Диоксины и родственные соединения как экотоксиканты // Там же. 1997. № 8. С. 38–44.
6. Кулинский В.И. Обезвреживание ксенобиотиков // Там же. 1999. № 1. С. 8–12.

*Рецензент статьи* Г.В. Лисичкин

\* \* \*

Кирилл Николаевич Зеленин, доктор химических наук, профессор, зав. кафедрой химии Российской военно-медицинской академии, заслуженный деятель науки РФ, академик РАЕН и Российской военно-медицинской академии. Область научных интересов – органическая химия азотистых соединений. Автор свыше 300 публикаций и учебника по химии для медицинских институтов.