

УДК 614.7

ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ КАНЦЕРОГЕННОГО РИЗИКУ В ТЕХНОГЕННО НАВАНТАЖЕНИХ УРБОЕКОСИСТЕМАХ

*Гученко М.М., магістр, Козловська Т.Ф., к.х.н., доц.
Кременчуцький державний політехнічний університет
імені Михайла Остроградського
39614, м. Кременчук, вул. Першотравнева, 20
E-mail: ecol@polytech.poltava.ua*

На примере рака молочной железы рассматривается концепция экологического риска как системный подход к оценке химического канцерогенеза. Получена новая модель степени канцерогенного влияния различных веществ на риск возникновения злокачественных опухолей. Определены величины вероятностного вредного действия некоторых химических веществ, присутствующих в атмосферном воздухе г. Кременчук, на возникновение рака молочной железы.

Ключевые слова: экологический риск, канцерогенез, факторы влияния, онкозаболевания.

A conception of ecological risk as system approach to the chemical cancerogenesis estimation at the example of milk gland cancer is considered in the article. A new model of the various chemical substances influence on the risk of the malignant tumours beginning is developed. The values of probabilistic harmful action of some chemical substances, which are present in Kremenchuk-city atmosphere, on the beginning of milk gland cancer are determined.

Key words: ecological risk, cancerogenesis, factors of influencing, oncologic diseases.

Вступ. Аналіз існуючих літературних даних дає змогу розглядати здоров'я населення як одну з основних складових екологічної безпеки регіонального рівня при оцінці та аналізі техногенно навантаженої урбоєкосистеми.

Статистичні дані на сьогоднішній день свідчать про подальше зростання кількості випадків онкологічних захворювань у світі і в Україні зокрема, що в останньому випадку спричиняється, насамперед, складною екологічною ситуацією та ускладнюється відсутністю належної методичної бази ранньої діагностики раку. За даними Держкомстату захворюваність населення України на злоякісні новоутворення лише за період із 1993 по 2003 роки зросла з 307,4 випадків на 100 тис. населення до 325,0 випадків на 100 тис. населення, тобто приріст захворюваності склав близько 5,7%, що свідчить про загальну тенденцію підвищення темпів приросту захворювань на рак на достатньо високому рівні.

Аналіз попередніх досліджень. Світова практика свідчить, що лікування раку молочної залози (РМЗ), навіть на ранніх стадіях, не дає стовідсоткового видужування хворих: понад 20% із них помирають унаслідок метастатичних уражень інших органів. Із цього витікає, що у противраковій боротьбі поряд із ранньою діагностикою недоброякісних пухлин не менше значення має своєчасне виявлення та лікування передпухлинних захворювань (за даними ВООЗ це дозволило б попередити до 33% усіх потенційних випадків раку), до яких, у нашому дослідженні, належить фіброзно-кістозна мастопатія (ФКМ). Зв'язок між виникненням даного захворювання та впливом чинників навколишнього середовища полягає у можливості останніх змінювати чутливість тканин молочної залози до дії статевих гор-

монів, що може призвести до формування та розвитку РМЗ.

Мета роботи. Вивчення та дослідження умов формування хімічного канцерогенезу як складової медико-екологічного ризику, а також визначення шляхів прогнозування онкозахворюваності залежно від концентрацій шкідливих речовин у компонентах довкілля.

Матеріал та результати досліджень. У нашій роботі основну увагу ми приділили вивченню механізмів виникнення РМЗ, який на даний момент посідає перше місце в структурі онкологічних захворювань та смертності від них серед жінок України. Вивчення хімічних чинників виникнення даного захворювання на сьогодні набуло особливої актуальності.

Слід зазначити, що принциповою задачею оцінки ризику хімічного канцерогенезу є встановлення його кількісних характеристик для осіб, що контактують з малими дозами канцерогенів.

Основні принципові аспекти діяльності в галузі гігієни людини та навколишнього середовища свідчать, що вона рівною мірою направлена на розробку ключових положень методології оцінки ризику. Разом із тим, акцент на встановлення та використання гігієнічних нормативів як єдиного інструменту управління якістю довкілля, а також низка об'єктивних і суб'єктивних причин, призвели до того, що концепція ризику як системний підхід, який дозволяє завдяки гнучкому алгоритму та деталізованості всіх етапів аналізу отримати, хоча і не ідеальні, але досить зрозумілі та адекватні результати, і, головне, у прийнятному для швидкого прийняття управлінських рішень вигляді, не отримала розвитку як практичний інструмент у діяльності наукових і

практичних закладів держсанепідслужби та охорони навколишнього середовища.

У сучасних умовах найважливішого значення набуває оптимізація вже існуючих підходів до оцінки та забезпечення екологічної безпеки та санітарно-економічного благополуччя населення.

Відомо, що визначення канцерогенних властивостей у хімічної речовини є досить складним і багатоступеневим процесом, який і досі залишається маловивченим. Крім того, потрібно відмітити, що не кожна речовина володіє канцерогенними властивостями, вони можуть проявлятися під дією провокуючих чинників, таких як ультрафіолетове випромінювання, перегрівання тощо.

Аналіз літературно відомих підходів [1] до вирішення вищезазначеної проблеми дозволив виділити лише дві переважні моделі, в яких ураховується тільки витрата атмосферного повітря, але жодним чином не відображені інтервали шкідливої дії хімічних речовин, так звана зона гострої токсичної дії. Літературні дані свідчать також лише про ймовірність ефекту при будь-якій дозі канцерогену, але не несуть жодної інформації про характер залежності між величинами концентрації досліджуваної речовини та ризику, в той час як результати експериментальних досліджень свідчать, що між дозою, яка вводиться, та вмістом речовин у біологічних середовищах, а отже й ефективністю дії не завжди існує лінійний зв'язок.

На даний момент для регламентування канцерогенів найбільш часто застосовується підхід, названий методом «пробітно-довірчих інтервалів», оснований на виявленні дози (концентрації) речовини, яка спричиняє канцерогенний ефект, що відрізняється від спонтанного та з певним рівнем значимості може бути перенесений на популяцію (рис. 1) [1].

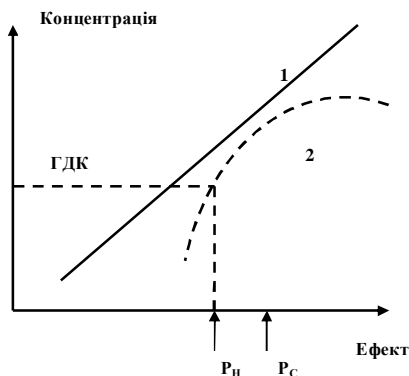


Рисунок 1 – Встановлення ГДК методом довірчих інтервалів: 1- залежність «концентрація-ефект»; 2 – нижні довірчі межі; P_n – частота, яка відповідає нижній довірчій межі; P_c – частота «спонтанного» утворення пухлин

Інший метод оснований на логонормальній моделі залежності «доза-ефект» із використанням методу пробіт-аналізу і полягає у встановленні величини нормативу на рівні, який відповідає точці перетину верхнього довірчого інтервалу лінії «доза-

ефект» із нижнім довірчим інтервалом рівня спонтанного утворення пухлин в контрольній групі. Довірчі інтервали рівня контролю для графіку «доза-ефект» визначаються за формулою:

$$M = M_{cp} - mt, \quad (1)$$

де M – частота виникнення пухлин в контрольній групі, %; t – коефіцієнт Стьюдента; m – похибка середньої частоти [2].

Ми пропонуємо трохи інший підхід, також оснований на апроксимації логістичної моделі [1, 3]:

$$P = \frac{1}{1 + \alpha D^{-\beta}}, \quad (2)$$

де P – частота виникнення новоутворень; D – доза канцерогенної речовини; α , β – показники шкідливості речовини відповідно до її класу небезпеки.

За допомогою логарифмування модель перетворюється в лінійну функцію, яка являє собою логіт-перетворення для P :

$$\lg \frac{P}{1-P} = a + b \cdot \lg C, \quad (3)$$

де a і b – коефіцієнти, які характеризують відповідні класи небезпеки хімічних речовин.

При цьому шляхом стандартних розрахунків [3, 4] нами було визначено інтервали найбільш небезпечної дії хімічних речовин: «мінімальна діюча» ↔ «максимальна недіюча» концентрації. Остання визначається як точка перетину нижнього довірчого інтервалу з задалегідь заданим рівнем значимості для оберненої регресії $x = a_1 + b_1 y$ та нижнім довірчим інтервалом спонтанного рівня утворення пухлин. Величину МНК розраховують із рівняння:

$$\lg \text{МНК} = a_1 + b_1 \lg \frac{P_0^*}{1-P_0^*} - S^*, \quad (4)$$

де a_1 і b_1 – параметри, які розраховують за формулами; P_0^* – значення нижнього довірчого інтервалу спонтанного виходу пухлини; S^* – величина довірчого інтервалу для y , рівного $\lg \frac{P_0^*}{1-P_0^*}$, тобто логіту від P_0^* [1].

При застосуванні запропонованого нами методу мінімально діючих або максимально недіючих концентрацій можна встановити ступінь канцерогенного впливу тієї або іншої речовини.

Тоді при застосуванні інтервалу дії концентрацій (1→2) (рис. 2) стандартна крива 2 набуває наступного вигляду, де чітко висвітлюється інтервал виникнення канцерогенного ефекту.

Після проведення на базі вищезазначеного математичного підходу відповідних розрахунків для основної кількості забруднюючих речовин було отримано графік (рис. 3), із якого чітко видно, що не

спостерігається пропорційної залежності між величинами концентрації та ризику.

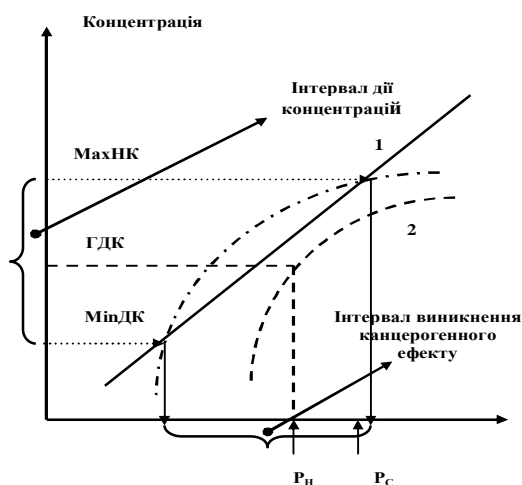


Рисунок 2 – Встановлення ГДК методом довірчих інтервалів: 1 – залежність «концентрація-ефект»; 2 – нижні довірчі межі; МахНК – максимально недіюча концентрація; МінДК – мінімально діюча концентрація

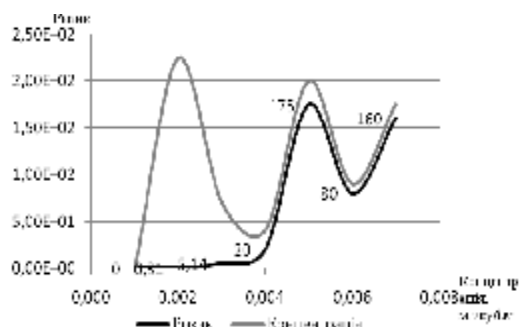


Рисунок 3 – Залежність величини ризику від концентрації канцерогенів

Крім того, запропонований підхід дозволив перевести низку речовин, які досі вважались безпороговими (наприклад, формальдегід, акрилонітрил, хлороформ, бензол), до рангу порогових, оскільки визначення ефектів на рівнях $C \leq 10$ ГДК не призводить до його подальшого збільшення (рис.4, 5).

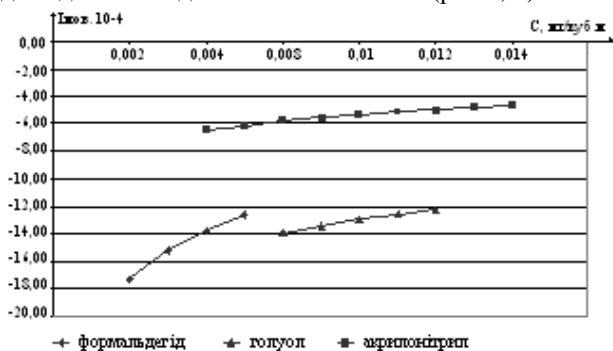


Рисунок 4 – Залежність імовірності виникнення канцерогенного ризику від концентрації ксенобіотику (формальдегід, толуол, акрилонітрил)

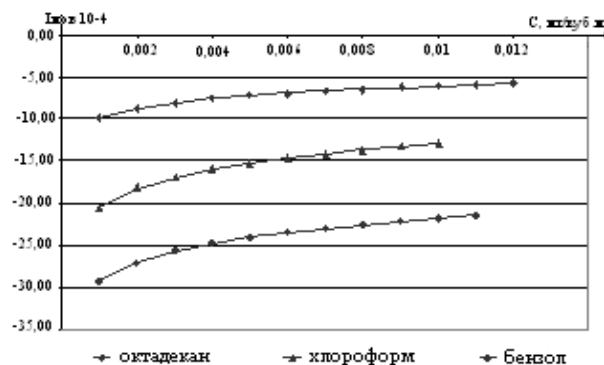


Рисунок 5 – Залежність імовірності виникнення канцерогенного ризику від концентрації ксенобіотику (октадекан, хлороформ, бензол)

Цей факт необхідно приймати до уваги при аналізі факторів канцерогенного ризику, оскільки вищезгадані речовини навіть при дуже низьких концентраціях здатні викликати незворотні зміни в організмі людини.

Дослідження взаємозв'язку «доза-час-ефект» призвели до отримання графічної залежності величин канцерогенного ризику від змін концентрації у часі (рис. 6). На нашу думку по цих графіках теж можна визначити ступінь канцерогенної дії з урахуванням хімічної структури речовин.

Отримані графічні дані свідчать про те, що фталева кислота є більш небезпечною, ніж формальдегід, ксиліли володіють подвійним порогом у часі, а метакрилат (одночасно є легкою речовиною з характерним запахом) може акумулюватись в організмі, тому шкідливий ефект настає із запізненням.

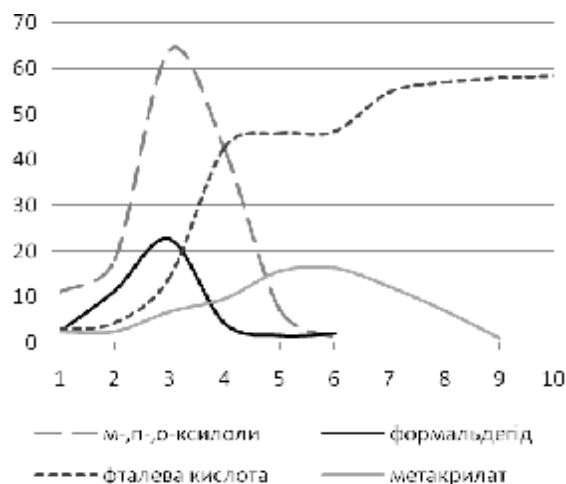


Рисунок 6 – Переважна дія речовин при формуванні канцерогенезу

Таким чином, було встановлено, що не існує лінійного зв'язку між концентрацією хімічних речовин, часом і виникненням канцерогенного ефекту. Ця залежність більш складна і багатофункціональна.

Але, все вищезгадане дало змогу створити модель, яка дозволяє визначити показники шкідливості

хімічних речовин, що володіють канцерогенною дією:

$$y = \frac{T}{t_{50} \cdot \lg MHK \cdot T_1} \cdot \frac{x}{(1-x) \cdot e^{\Delta C \beta}} \quad (5)$$

де T – кількість вперше виявлених новоутворень; T_1 – кількість населення, яке мешкає на території, яка досліджується; t_{50} – час, за який можуть з'явитись перші ознаки захворювання; $\lg MHK$ – логарифм максимальної недіючої концентрації впливу в компонентах довкілля; x – рівень захворюваності за відповідною нозологічною групою за рік; ΔC – зміни рівня концентрацій окремих речовин; β – частка зазначених хімічних речовин у загальному об'ємі забруднення.

Із застосуванням математичної моделі (5) та програмного комплексу «Excel STATISTICA 2003» було отримано величини ймовірного шкідливого впливу переважних хімічних речовин атмосферного повітря м. Кременчука у виникненні раку молочної залози (рис. 7).

Аналіз даних дозволив визначити ступінь небезпечності ряду хімічних речовин стосовно ризику виникнення раку молочної залози. Отримані дані свідчать, що найбільш небезпечними в даному випадку є такі хімічні сполуки, як ксилол, бензол та толуол, також певний ризик складають фенол, фталева кислота, вінілхлорид та сірководень, тому для останніх є необхідним здійснення спостережного контролю.

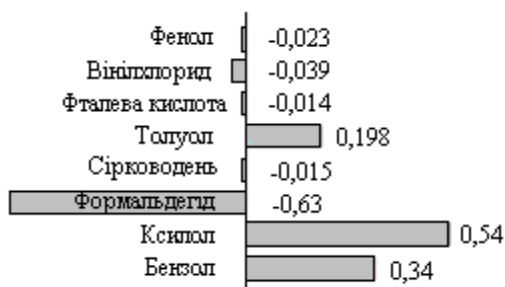


Рисунок 7 – Показник шкідливого впливу речовини на виникнення раку молочної залози

Висновки. 1. Проаналізовано літературні дані щодо формування та виникнення канцерогенезу.

2. Охарактеризовано шляхи можливої оцінки канцерогенної активності речовин та параметри оцінки канцерогенного ризику.

3. Надано загальну характеристику причин виникнення фіброзно-кістозної мастопатії та раку молочної залози в умовах постійного хімічного забруднення атмосферного повітря.

4. Шляхом застосування методу «пробітно-довірчих інтервалів» встановлено інтервал виникнення канцерогенного ефекту в межах «мінімальна діюча концентрація/доза – максимальна недіюча концентрація/доза»

5. Визначено пороговість для деяких специфічних токсикантів, які раніше вважались безпоровими.

6. Встановлено за допомогою програми «Excel STATISTICA 2003» показники ймовірності виникнення раку молочної залози окремих забруднювачів атмосферного повітря.

7. Визначено, що у формуванні раку молочної залози переважна шкідлива дія належить сполукам ароматичного ряду (бензол, ксилол, толуол).

8. Спостережний контроль необхідно здійснювати для фенолу, фталевої кислоти, вінілхлориду та сірководню.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Общая токсикология / Под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова. – М.: Медицина, 2002. – 608 с.
2. Качинський А.Б., Екологічна безпека України: Системний аналіз перспектив покращення. Серія «Екологічна безпека». – К., 2001.
3. Компьютерная биометрика / Под ред. В.И. Носова – М.: Изд-во МГУ, 1990. – 323 с.
4. Статистическая теория и методология в науке и технике. – М.: Наука, 1977. – 407 с.

Стаття надійшла 24.09.2007

Рекомендовано до друку доц., к.т.н.
Бахаревим В.С.