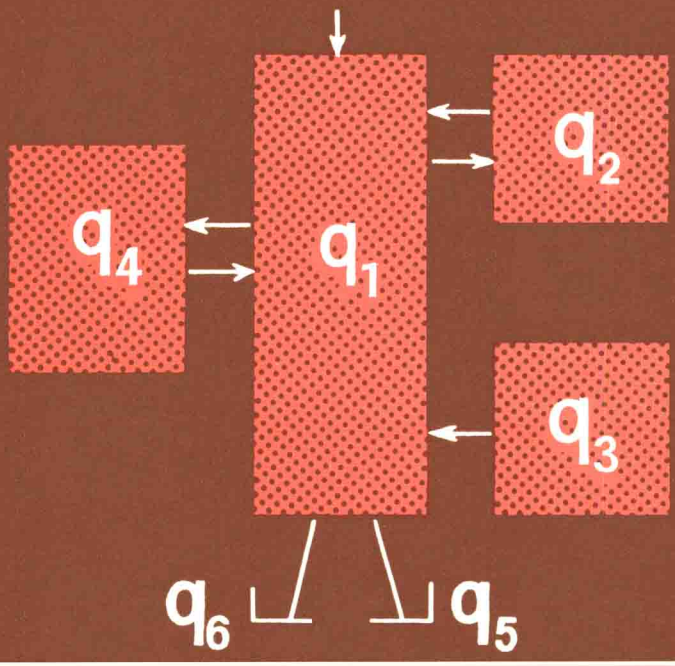
В.С.Безель

ПОПУЛЯЦИОННАЯ ЭКОТОКСИКОЛОГИЯ МЛЕКОПИТАЮЩИХ



«Наука»

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
УРАЛЬСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
Институт экологии растений и животных

В.С.Безель

ПОПУЛЯЦИОННАЯ ЭКОТОКСИКОЛОГИЯ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Ответственный редактор
доктор биологических наук
В.А. Филов

МОСКВА "НАУКА" 1987

УДК 591.526

Б е з е л ь В.С. **Популяционная экотоксикология млекопитающих.** – М.: Наука, 1987.

Монография посвящена актуальной проблеме оценки накопления токсических элементов природными популяциями мелких млекопитающих в условиях техногенного загрязнения среды. Рассмотрены особенности обмена и накопления токсических элементов различными группировками (половыми, возрастными) природных популяций мелких млекопитающих. Подробно обсуждается возможность использования обширной токсико-гигиенической информации, получаемой на лабораторных животных, для оценки состояния природных популяций. Методической основой подобной экстраполяции с организменного уровня на популяционный являются математические модели обмена токсических элементов.

Для зоологов и экологов.

Табл. 28, рис. 31, библиогр. 250 назв.

Рецензенты:

И.А. Лихтарев, О.А. Пястолова

Виктор Сергеевич Безель

ПОПУЛЯЦИОННАЯ ЭКОТОКСИКОЛОГИЯ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Утверждено к печати Институтом экологии растений и животных Уральского отделения Академии наук СССР

Редактор издательства *Р.Л. Цыбульская*
Художник *А.Д. Смеляков*. Художественный редактор *В.В. Алексеев*
Технический редактор *Л.В. Русская*. Корректор *О.А. Пахомова*

Набор выполнен в издательстве на наборно-печатающих автоматах

ИБ № 37232

Подписано к печати 30.09.87. Т–15596. Формат 60 X 90 1/16. Бумага офсетная № 1
Гарнитура Пресс-Роман. Печать офсетная. Усл.печ.л. 8,0. Усл.кр.-отт. 8,4. Уч.-изд.л. 9,9
Тираж 1200 экз. Тип. зак. 1965. Цена 1 р. 80 к.

Ордена Трудового Красного Знамени издательство "Наука"
117864 ГСП-7, Москва В-485, Профсоюзная ул., д. 90

Ордена Трудового Красного Знамени 1-я типография издательства "Наука"
199034, Ленинград В-34, 9-я линия, 12

Б $\frac{2001050000-376}{042\ (02)-87}$ 210-87-IV

© Издательство "Наука", 1987 г.

ПРЕДИСЛОВИЕ РЕДАКТОРА

Перед вами книга, открывающая новые горизонты.

В наше время ускоряющееся развитие науки диктует новые формы представления научных результатов. Монография уже перестала быть единственным основополагающим трудом, подводящим итоги в определенной области знания и намечающим перспективы. Наибольшего же развития получили издания, включающие статьи обзорно-монографического и экспериментально-теоретического характера по конкретным вопросам в рамках общей проблемы, рассматриваемой в книге.

Такое издание позволяет представить область науки весьма оперативно и на самом высоком уровне, поскольку статьи обычно готовят те, кто наиболее успешно развивает тот или иной вопрос, а их объем позволяет ученому совместить литературный труд с продолжением научных исследований.

Автор настоящей монографии удачно сочетает в себе знание проблем экологии, токсикологии, математики и биофизики, что позволило синтезировать новую область – популяционную экотоксикологию млекопитающих, – оснащенную своими методами и преследующую свои задачи. Являясь монографией, эта книга вместе с тем похожа на другие рассмотренные выше современные научные издания. Шесть ее разделов уникальны и оригинальны – каждый по-своему. Методы популяционной экотоксикологии основаны на системном анализе и включают в качестве основного звена математические частевые модели. Особым представляется раздел, где впервые столь основательно рассмотрена хемобиокинетика (токсикокинетика – более частный термин) ртути, свинца и цинка. По существу – это раздел из общей токсикологии; в книге В.С. Безеля он служит основой экотоксикологических построений на уровне популяций. Существенно, что три рассмотренных элемента не только и не столько являются широко распространенными загрязнителями, но по своим хемобиокинетическим и физиологическим особенностям перекрывают в плане экотоксикологии диапазон других неорганических веществ.

Важно экстраполировать хемобиокинетические и иные закономерности на популяционный уровень; существенно также понять различие между особенностями прохождения загрязнителей через лабораторных животных из природных популяций. Обсуждение этих вопросов будет полезным для специалистов. К практическим проблемам приближается разработка оценки состояния популяций животных, обитающих в ареалах антропогенного загрязнения. Автор внес вклад в экологическую хемобиокинетику, рассмотрев движение загрязнителей по трофическим уровням природных экосистем.

Хорошая книга всегда рождает новые вопросы. После прочтения книги В.С. Безеля их возникает немало. Среди прочих – вопросы популяционной экотоксикологии органических загрязнителей, приобретающих все большее значение, и популяционные аспекты токсикологии человека.

Наше время – время глобального антропогенного загрязнения Земли, которое необходимо предотвратить. Задача предотвращения загрязнения также глобальна – в ней много аспектов. Один из них – научный, и популяционная экотоксикология млекопитающих, основы которой заложены в этой книге, является его частью.

В.А. Филов

ВВЕДЕНИЕ

Популяционная экотоксикология млекопитающих как раздел общей экологии

Современный этап развития производительных сил характеризуется невиданными до сих пор масштабами антропогенного воздействия на биосферу. Неизбежные процессы ее преобразования являются объективной закономерностью социального развития общества [34]. По мнению ведущих советских ученых, антропогенное воздействие на природную среду следует рассматривать как явление, прогрессивное для человека и биосферы в целом, однако связанное с этим техногенное загрязнение, приводящее к ухудшению качества природной среды и нарушению экологического равновесия, является не закономерностью общественного развития, а ошибками, просчетами или временными решениями конкретной технической политики [59, 132].

Среди широкого комплекса биологических, медицинских и научно-технических дисциплин, призванных решать проблемы загрязнения, ведущее место принадлежит экологии. Первоначально сфера техногенного загрязнения включала лишь ограниченные пространства бытовой и производительной деятельности человека. Современный глобальный характер воздействия на биосферу в сочетании с повышенным загрязнением отдельных регионов создают особые условия для существования природных комплексов и экосистем. Речь идет не просто об изменении масштабности или меры регулирующего воздействия человека. Возникает необходимость принципиально новых подходов к проблеме защиты природной среды. В этих условиях именно экология с ее методами изучения и анализа процессов функционирования надорганизменных биологических систем определяет наш подход к проблемам техногенного загрязнения.

Последнее время эти исследования, связанные с последствиями техногенного загрязнения природной среды, оформились в виде самостоятельного научного направления экологической токсикологии [72], включающей в качестве самостоятельного раздела популяционную экотоксикологию млекопитающих.

Длительное время вопросы воздействия на млекопитающих разнообразных токсических веществ оставались предметом подробных исследований ряда медико-биологических направлений: общей и частной токсикологии, промышленной и коммунальной гигиен и т.д. Поскольку речь идет об обеспечении безопасности человека от прямого влияния токсических агентов, то подобные исследования ограничиваются изучением токсических проявлений на молекулярном, тканево-клеточном и орга-

низменном уровнях, а широко используемые в токсикологических экспериментах лабораторные животные рассматриваются в качестве модельных объектов, с различной мерой адекватности отражающих воздействий на человека. Направленность токсикологических исследований на обеспечение безопасности людей оправдана, так как именно человеку в условиях промышленного производства в первую очередь приходится сталкиваться с повышенными уровнями токсических веществ. Поскольку экспериментальной базой этих исследований являются некоторые виды лабораторных животных, то в настоящее время мы располагаем подробными сведениями по токсикокинетике и токсикодинамике большинства техногенных загрязнителей в организмах млекопитающих. Добавим к этому, что сегодня нереально рассчитывать на получение исчерпывающей информации о закономерностях накопления токсических элементов из природных экосистем. В равной мере ограничена информация о возможных последствиях этих процессов.

Своеобразием экотоксикологии млекопитающих является широкое использование медико-биологической информации. Организменный уровень подобных исследований должен рассматриваться в качестве экспериментальной и теоретической основы для перехода к популяционному уровню накопления и токсического действия загрязнителей.

Таким образом, сочетание основ теоретической токсикологии и гигиены с основными принципами и подходами популяционной экологии при оценке последствий техногенного загрязнения природных популяций животных – такова методическая и теоретическая основа популяционной экотоксикологии млекопитающих.

Принципиально важным является популяционный характер экотоксикологии. Согласно С.С. Шварцу, связанное с антропогенным изменением среды вымирание отдельных видов часто происходит не в результате непосредственной гибели организмов, а вследствие необратимых изменений популяционной структуры. Именно популяционные механизмы поддержания биогеоценотического равновесия играют существенную роль в условиях техногенного загрязнения природной среды [131].

Само определение популяции как совокупности совместно обитающих особей вида, объединенных единством жизнедеятельности, предполагает рассмотрение последней в качестве единого биологического объекта [60]. Наше восприятие многообразия в проявлении свойств популяции и попытка качественной и количественной их характеристики приводит к необходимости рассмотрения некоторых интегральных популяционных показателей, отражающих разнообразные стороны функционирования системы.

В обсуждаемой проблеме совместное обитание особей в популяции предполагает единство внешних условий существования животных (определенный биотоп) и связанное с этим интегрально равное содержание токсических элементов в объектах внешней среды. С другой стороны, известно, что неоднородность полей загрязнения, мозаичность растительного покрова и особенности микрорельефа, а также пространственная неоднородность расселения зверьков – все это варьирует поступление токсических элементов в организмы животных, обусловливая тем самым стохастический характер уровней загрязнения в популяции.

В равной мере единство жизнедеятельности животных в популяции означает не простое суммирование деятельности и свойств всех особей, ее составляющих. Речь идет о единстве разнообразных структурно-функциональных группировок, входящих в популяцию и определяющих ее функционирование и устойчивость [131, 135, 136]. Далее мы подробно обсуждаем одну из сторон жизнедеятельности природных популяций: особенности накопления загрязнителей отдельными субпопуляционными группами, обусловленные их эколого-физиологическими особенностями функционирования в популяции.

Таким образом, в отличие от санитарно-гигиенического подхода, регулирующего уровни токсических элементов во внешней среде (в воде, воздухе, продуктах питания) при оценке воздействия на природные популяции необходимо исходить из их сложной пространственно-функциональной гетерогенности и связанного с этим стохастического характера накопления загрязнителя ими.

Поэтому в качестве популяционной меры токсического воздействия будем рассматривать распределение уровней токсических элементов в организмах животных (спектр концентраций). Вводимый показатель является популяционной характеристикой. С одной стороны, он отражает специфику накопления загрязнителя на организменном уровне, ее обусловленность метаболическими процессами и энергетическими потребностями животных различных внутрипопуляционных групп. С другой – очевидна его прямая связь с популяционными механизмами поддержания стабильности природных популяций, реализуемыми через изменяющиеся соотношения полов и возрастную структуру. При этом вклад каждой выделяемой группировки в интегральный показатель меры токсического воздействия определяется не только внешними факторами (уровни загрязнения среды обитания), но и внутрипопуляционной структурой и динамикой численности популяции (фазы подъема, спада, миграционные перемещения со смежных территорий и т.д.).

В обсуждаемой проблеме оценка состояния природных популяций должна основываться на количественном выражении зависимости "доза – эффект". Предлагаемый показатель меры токсического воздействия может рассматриваться лишь в качестве аргумента этой зависимости. Эффект токсического влияния на популяцию должен определяться по совокупности физиологических, биохимических, функциональных и иных показателей состояния, определяемых на уровне организма. В то же время он должен иметь популяционный характер, отражающий состояние популяции и ее жизнеспособность. Такой оценкой меры поражения может быть количество или доля особей в популяции, у которых по совокупности информативных показателей можно диагностировать наличие поражения.

Рассматриваемая в экотоксикологии млекопитающих дозовая зависимость "распределение уровней токсических элементов в организмах – доля "пораженных" особей в популяции" носит несомненно популяционный характер, поскольку предполагает интегральную и градированную по форме оценку состояния популяции. Вводимый показатель позволяет в дальнейшем на количественной основе ставить вопрос об альтернативной зависимости "доля "пораженных" особей – судьба популяции". Трудности, связанные с практической диагностикой состояния, отражают сложность

самого явления – существование популяции в условиях техногенного загрязнения. При этом широкая лабораторно-экспериментальная основа подобных оценок должна рассматриваться, вероятно, как единственный путь получения конкретной информации о состоянии природных популяций.

Рассмотрение устойчивости природных экосистем в условиях воздействия техногенных загрязнителей с учетом многокомпонентности состава системы, сложнейшей структуры взаимных связей и взаимной обусловленности в функционировании этих звеньев – задача сложная и, вероятно, неразрешимая при современном уровне знаний. Согласно Р. Дажо, "в практическом отношении изучение всех компонентов биоценоза почти невозможно и никогда не предпринималось, поскольку оно связано с почти неразрешимыми задачами определения всех входящих в него видов. Чаще изучают одну или несколько хорошо известных групп, представляющих различные довольно многочисленные экологически разнообразные виды" [46].

Популяционная экотоксикология млекопитающих изучает воздействие техногенного загрязнения на один из важнейших компонентов природных экосистем – популяции животных этого отряда. В отличие от растительных сообществ популяции млекопитающих обладают подвижностью, позволяющей им в неблагоприятных условиях регионального загрязнения мигрировать на значительные расстояния. Подобная мобильность животных позволяет рассматривать их в качестве одного из наиболее чувствительных к токсическому воздействию звеньев природных экосистем.

В настоящее время публикуется большое количество данных по накоплению техногенных элементов многими видами млекопитающих. Несомненным приоритетом в этом отношении обладают популяции мелких животных. Особое положение этих видов обусловлено следующим:

1. Большинство видов мелких млекопитающих являются фитофагами. Это определяет их место в наземных экосистемах, где ими потребляется до 35% первичной продукции травянистой растительности [1]. С другой стороны, мелкие млекопитающие выполняют роль вторичных продуцентов [7], практически полностью обеспечивая пищевые потребности животных высших трофических уровней. Любое снижение продуктивности животных этого уровня неизбежно ведет к изменению в функционировании экосистемы в целом.

2. Мелкие млекопитающие являются важным звеном в общей схеме обмена и трансформации токсических элементов в наземных экосистемах, обеспечивая транспорт загрязнителей от почвы и растительности к животным высших трофических уровней [98].

3. Широкая, практически повсеместная распространенность этих видов и их значительная биомасса позволяют получить репрезентативные для регионов выборки животных. Эвритопные подвижные консументы в течение жизни "усредняют" информацию о загрязненности на площади от нескольких до десятков га за счет экстенсивного использования пищевых и пространственных ресурсов [112].

4. Физиологическая, анатомическая, биохимическая и трофическая близость многих видов млекопитающих и человека позволяет своевременно выявлять опасные тенденции в загрязнении отдельных экосистем и

оценить по состоянию популяции млекопитающих меру экологического риска техногенного загрязнения для человека.

5. Важным обстоятельством является то, что современные токсикологические данные получены на лабораторных крысах, мышах, кроликах – животных близких систематических групп. Это позволяет переносить данные подобных исследований на животных, обитающих в природных экосистемах.

6. С точки зрения популяционной экологии, мелкие млекопитающие являются одним из наиболее изученных объектов. Это позволяет проследить на популяционном уровне эффекты и последствия повышенного поступления токсических элементов к животным.

Таким образом, знание структуры и особенностей функционирования природных популяций, а также хорошая изученность токсикокинетики и токсичности рассматриваемых элементов для близких по систематике лабораторных животных – все это создает благоприятные условия для применения популяционного подхода к оценке состояния природных популяций млекопитающих – основного объекта популяционной экотоксикологии.

Биологическая эволюция растительных и животных организмов происходила в условиях постоянства элементного состава окружающей среды. Мы имеем в виду наличие в ее абиотических и биотических компонентах фоновых концентраций как элементов, которые при современном уровне знаний могут быть отнесены как к биологически значимым (железо, цинк, медь и др.), так и прочим, роль которых в функционировании животных организмов не установлена. Содержание первых во внутренних средах организма зависит от активных процессов поддержания внутреннего гомеостаза, уровни прочих элементов , в том числе и техногенных загрязнителей, определяются внешними по отношению к организму процессами, в результате чего животные накапливают эти элементы пропорционально их содержанию во внешней среде.

В широком плане экотоксикология рассматривает последствия токсического воздействия любых загрязнителей природной среды. Однако малая изученность метаболических свойств и токсичности в природных экосистемах большинства из них ограничивает возможности экотоксикологического подхода к оценке последствий их техногенного загрязнения. Учитывая это, мы рассмотрели подробно наиболее изученные загрязнители: ртуть, свинец и цинк.

Рассмотренные элементы многие авторы объединяют термином "тяжелые металлы". Речь идет о химических элементах, обладающих типичными свойствами металлов и расположенных в конце периодической таблицы. В отличие от других загрязнителей тяжелые металлы имеют общее свойство: их токсичность в значительной мере обусловлена химическими свойствами самих элементов, а не свойствами веществ, в состав которых они входят. В ряде случаев химические свойства молекул играют существенную роль в судьбе токсического элемента (например, органические соединения ртути способны проникать через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры), однако их токсичность обусловлена главным образом ионной формой элемента, высвобождающегося при распаде молекулы. То, что токсичность элементов связана с их химическими свойствами, исключает

прямую детоксикацию за счет метаболических процессов как в организме животных, так и в отдельных звеньях экосистем. Можно говорить либо о длительном депонировании, либо о скорейшем выведении (переход в подвижное химическое состояние, экскрецию из организма и т.д.).

Разнообразие токсических элементов, поступающих в настоящее время в природную среду, ежегодно возрастает настолько, что не приходится рассчитывать на организацию детальных исследований по каждому ингредиенту. В связи с этим особую значимость приобретают общие методические подходы, позволяющие при минимальной информации о метаболических свойствах и токсичности предвидеть возможные последствия для популяции техногенного загрязнения природной среды. В этом плане проведенные исследования по воздействию на природные популяции ртути, свинца, цинка выходят за рамки частной проблемы. Основные методические подходы популяционной экотоксикологии млекопитающих, отработанные на наиболее изученных с токсикологической точки зрения элементах применительно к общепринятым биологическим объектам, позволяют сформулировать некоторые общие принципы популяционных оценок меры токсического воздействия и состояния природных популяций.

Теоретическая основа популяционной экотоксикологии млекопитающих базируется на методах математической экологии. Являясь органической частью общей экологии, это научное направление решает экологические, в том числе экотоксикологические, проблемы математическими методами. По Ю. Одуму, процесс превращения биологических представлений для каждой системы в ряд математических зависимостей и операций над полученными таким образом математическими системами называется системным анализом биологических объектов [91]. В решении проблем экотоксикологии системный анализ является основополагающим методическим подходом. Применение математических методов анализа в популяционной экотоксикологии основано на следующем.

1. Изучаемая проблема охватывает широкий круг вопросов токсикокинетики и токсичности загрязнителей у лабораторных животных, особенности накопления их природными популяциями, некоторые аспекты экологии изучаемых видов, популяционные механизмы регуляции численности и т.д. Естественно, что нереально рассчитывать на получение достаточного количества собственных лабораторных и полевых данных. Поэтому особую значимость приобретают методы обобщения и анализа эмпирических данных других авторов.

2. Предлагаемые методы экстраполяции основных токсикокинетических закономерностей обмена элементов с лабораторных животных на природные популяции подразумевает учет не только особенностей обменных процессов в организмах, но и экологии природных видов, определяющей уровни поступления загрязнителей к зверькам. Решение этой центральной проблемы экотоксикологии млекопитающих возможно в рамках имитационных математических моделей обмена элементов у животных, стохастический характер которых реализуется через соответствующие вероятностные распределения параметров модели.

3. Отсутствуют достаточно надежные данные о воздействии низких доз токсических элементов, поражающее действие которых маловероятно, если речь идет о судьбе отдельной особи, но с которыми нельзя не считаться

при воздействии на популяцию. Поскольку именно такие уровни загрязнения природных экосистем следует ожидать в настоящее время и в ближайшем будущем, то количественная оценка возможного эффекта приобретает особую остроту. Оценки этого эффекта по данным острых и хронических токсикологических опытов могут основываться на математических методах экстраполяции и моделирования эффектов поражения.

4. Техногенное загрязнение среды, которое может быть выражено нами состоянием природных популяций, реализуется в конечном счете через особенности динамики их численности. Адекватный количественный прогноз будущего таких популяций возможен лишь при наличии имитационных моделей динамики численности, учитывающих особенности функционирования популяций, пространственный характер мест обитания, ограниченность полей загрязнения и т.д.

Применение математических моделей связано с неизбежным упрощением реальной ситуации. С другой стороны, получение количественного прогноза последствий загрязнения природных экосистем в экспериментальном плане связано с трудностями воспроизведения в опыте сложной биологической системы, поставленной к тому же в особые (прогнозируемые) условия. Длительность таких опытов, постановка которых позволила бы установить наличие или отсутствие изменений при хроническом воздействии, выходит за рамки разумного. Это оправдывает применение в популяционной экотоксикологии млекопитающих математических методов и делает развиваемый подход, вероятно, единственно возможным.

Мы остановились на проблемах и методических подходах, характеризующих популяционную экотоксикологию млекопитающих. Следует подчеркнуть синтетический характер этого научного направления. С одной стороны, оно является органической частью общей и популяционной экологии, с другой – использует основные концепции и методические подходы некоторых медико-биологических дисциплин. Методы формализации и анализа биологической информации активно разрабатываются математической экологией. Казалось бы, подобная широкая теоретическая, эмпирическая и методическая основа экотоксикологии гарантирует всесторонний учет важнейших факторов, определяющих последствия техногенного загрязнения. Однако конкретная реализация экотоксикологического подхода, включающего широкий спектр токсических проявлений от молекулярно-клеточного до популяционного уровня, связана со значительными трудностями. В настоящей публикации этим проблемам уделено основное внимание. Последовательно рассмотрены следующие вопросы.

– Анализ и математическая формализация основных токсикокинетических закономерностей обмена загрязнителей у млекопитающих.

– Проблема экстраполяции основных характеристик обмена на животных из природных популяций. Экстраполяция токсикодинамических показателей, включающих разнообразные биохимические, функциональные и другие признаки токсического действия.

– Анализ закономерностей накопления загрязнителей природными популяциями мелких млекопитающих. Учет экологических условий их существования (уровни элемента в среде обитания, пути поступления к животным, количество потребляемого корма, его состав и т.д.).

– Оценка состояния природных популяций мелких млекопитающих,

обитающих в условиях повышенных концентраций загрязнителей. Модельные прогнозы динамики численности таких популяций, учитывающие пространственную разнородность стаций обитания и мозаичность полей загрязнения.

– Биологическое концентрирование токсических элементов трофическими уровнями природных экосистем.

Монография не претендует на полноту изложения всех вопросов, связанных с популяционной экотоксикологией млекопитающих. Цель книги – показать возможные подходы к оценке состояния популяций животных в условиях техногенного загрязнения природных экосистем. Представляя все трудности, связанные с комплексным характером обсуждаемых проблем, автор считал необходимым широкое привлечение к их решению специалистов различного профиля. Их участие в работе нашло отражение в совместных публикациях, имеющих самостоятельный интерес и помещенных в списке литературы.

Автор глубоко признателен сотрудникам Института экологии растений и животных УНЦ АН СССР, Свердловского института гигиены труда и профзаболеваний, Института биологии Коми филиала АН СССР, творческое и заинтересованное участие которых способствовало завершению настоящей работы.

Настоящая работа является первой попыткой систематического изложения проблем популяционной экотоксикологии млекопитающих.

Мы будем благодарны всем, кто сочтет возможным высказать свое мнение о работе.

1. МЕТОДЫ СИСТЕМНОГО АНАЛИЗА ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ СОСТОЯНИЯ ПРИРОДНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ ЖИВОТНЫХ. МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ

1.1. Принципы анализа обмена токсических элементов в организме

Широко применяемый в настоящее время системный анализ предполагает, с одной стороны, рассмотрение изучаемого биологического объекта в качестве элемента более сложной структуры с выделением наиболее значимых функциональных связей, определяющих жизнеспособность и устойчивость изучаемого объекта и системы в целом. С другой – важнейшим принципом системного подхода является расчленение изучаемого объекта на составляющие взаимодействующие блоки с целью выделения ведущих компонент и процессов, определяющих жизнеспособность системы как целого [108, 116, 139].

Традиционно в такой системе удобное количественное описание состояний отдельных блоков и процессов взаимодействия можно получить методами математической статистики. Установленные при этом статистические взаимосвязи не предполагают причинной обусловленности явлений. Существует много способов формального статистического описания функционирования сложных систем, в том числе разнообразные уравнения полиномиальной регрессии, которые могут быть "подогнаны" так, чтобы удовлетворить исходным данным с любой точностью. Однако маловероятно, чтобы прогноз, полученный на основе подобных аппроксимаций, дал адекватное описание явления для новых условий, ранее не рассматриваемых на этапе идентификации [38].

Большего успеха мы можем достигнуть при подходе, основанном на описании причинно-следственных отношений между компонентами системы. Полное использование всей совокупности имеющихся знаний и сведений о функционировании конкретной биологической системы представляется возможным лишь при применении математических моделей, т.е. фактически при количественном описании механизмов изучаемого явления. Широкий круг математических моделей, применяемых в настоящее время в экологии, можно разделить на две группы.

– Аналитические модели, использующие математический формализм для описания общих свойств экологических систем. Такие модели позволяют получить качественную информацию о функционировании биологического объекта (например, активно разрабатываемые модели динамики n-видовых сообществ [6, 78, 116, 117]).

– Имитационные модели, представляющие собой математическую имитацию изучаемого явления с максимальным использованием всей доступной эмпирической информации. Этот вид моделей характеризуется четкой приуроченностью к конкретным объектам и ситуации. Как правило, ЭВМ

являются основным и принципиальным аппаратом имитационного моделирования [56, 79, 111, 117].

При изучении техногенного загрязнения природной среды мы располагаем обширной информацией об уровнях токсических элементов как в абиотической среде, так и в биотической компоненте экосистем. Данные эти относятся к разным природным комплексам и получены при изучении различных видов и различных уровней загрязнения. Однако при этом наблюдается несомненный дефицит информации о причинно-следственной обусловленности накапливаемых уровней и их токсического проявления. Этот своеобразный информационный вакуум обусловлен ограниченностью наших знаний о функционировании природных сообществ в нормальном состоянии и при антропогенных воздействиях. Получение необходимых фактических данных, в том числе о функционировании биологических сообществ в условиях длительного и различающегося по уровню техногенного загрязнения природной среды, часто невозможно или требует больших затрат средств и времени. В подобной ситуации, по Ю.М. Свережеву, информационные "лагуны" заполняются гипотезами [117]. Построение таких гипотез должно базироваться на представительных данных, полученных в результате выделения из имеющейся информации основных закономерностей и пренебрежения некоторыми, с нашей точки зрения, несущественными деталями вторичных эффектов загрязнения.

Примером такого подхода может быть проведенный нами анализ пищевых рационов полевок из природных популяций. В зависимости от структуры рационов количество свинца и цинка, поступающее к лесным и серым полевкам, различно. Это определяет видовые различия уровней элементов в организме. Вместе с тем мы не располагаем данными о специфике рационов отдельных субпопуляционных группировок (половых и возрастных) или их сезонной изменчивостью. Это побуждает нас заполнить "информационную лагуну" гипотезой о неизменности структуры рационов для всех зверьков данного вида. Аналогичным образом ввиду отсутствия соответствующей информации мы приняли постоянными коэффициенты абсорбции элементов в желудочно-кишечном тракте независимо от возможной видовой, возрастной или иной специфичности всасывания. Ниже каждый случай принятия гипотез, упрощающих ситуацию или заменяющих отсутствие информации, будет оговариваться особо. Чаще всего заполнение информационных пустот за счет эмпирических обобщений основывается на применении методов математической статистики. Полученные аппроксимации используются при имитационном моделировании обмена токсических элементов в природных популяциях животных.

В принципе имитационная модель адекватно отражает реальные явления лишь для конкретных условий и на ограниченном временном интервале, для которого решалась задача определения параметров модели. Выход за пределы этих условий и построение прогноза сопряжено с возможностью проявления новых, неучтенных факторов [33]. Тем не менее в силу стохастического характера природных явлений и обусловленного этим статистического характера имитационных моделей возможное отсутствие, неточность или нестрогость используемой информации могут взаимно компенсироваться, обеспечивая адекватную имитацию исследуемых явлений [117]. Сказанное лишь подчеркивает актуальность проверки адекватности

моделей реальным системам в различных условиях и необходимость оценки точности получаемых прогнозов.

В заключение отметим, что анализ последствий загрязнения природных экосистем связан с объективными трудностями: малым объемом эмпирических выборок, их гетерогенностью и часто низкой достоверностью, в ряде случаев невозможностью получения необходимой информации, отсутствием строго установленных причинно-следственных связей наблюдаемых явлений и т.д. Все это в значительной мере усложняет создание математических моделей. Согласно Р. Шеннону, "разработка и применение имитационных моделей все еще в большей степени искусство, нежели наука" [133]. Ценность полученных результатов во многом зависит не столько от преимуществ и возможностей самого метода, сколько от удачного его применения к конкретной научной проблеме.

1.2. Методы токсикокинетического анализа. Камерные модели

Одним из современных методов системного анализа биологических объектов является камерное моделирование. В последнее время появился ряд исчерпывающих обзоров по его методологии и применению в биологии и медицине [145, 170]. Метод основан на расчленении изучаемой системы на части, называемые камерами (по И.Пиотровскому – области обмена [96]; по В. Филову – части [177]), и установлению структуры транспортных потоков, связывающих выделяемые камеры между собой и с окружающей средой.

Наиболее широко принципы камерного анализа используются при описании абсорбции, распределения по тканям, метаболизма и выведения из организма лекарственных препаратов (фармакокинетика). Этим вопросам посвящены последние обзоры [127]. Метод применяется также при изучении метаболических систем [224], кинетики биохимических реакций [157], при анализе экологических систем [200, 213].

Традиционно камерный анализ используется в сочетании с применением методов радиоактивной метки для описания процессов обмена токсических элементов в животном организме [92, 104, 105]. При этом основные принципы и подходы к анализу токсикокинетических закономерностей не отличались от применяемых в фармакокинетике [127].

Приводимые ссылки далеко не исчерпывают всего многообразия в применении камерного анализа. Вместе с тем нам неизвестны работы, в которых упомянутый метод был бы использован для анализа накопления токсических элементов природными популяциями животных. Эти вопросы – накопление и воздействие характерных техногенных элементов на популяции мелких млекопитающих – базируются на токсикокинетическом моделировании обмена загрязнителей на уровне отдельного организма. В этом аспекте понятие камеры предполагает наличие в организме некоторого количества вещества, обладающего единой, неразличающейся кинетикой поведения и подчиняющегося закону сохранения. В системе камер, связанных между собой потоками вещества, возможно перемещение в обоих направлениях между любыми двумя камерами и внешней средой. Понятие "камера" может относиться как к локализации элемента в том

или ином органе или ткани организма, так и к определенным его физико-химическим формам. С точки зрения исследования перемещения элемента отдельные органы могут быть неоднородными и описываться несколькими камерами. С другой стороны, токсический элемент в анатомически различных органах может обладать сходными кинетическими характеристиками. Это позволяет объединять в рамках единой камеры элемент, депонируемый в различных органах.

Основные положения камерного анализа могут быть сформулированы следующим образом (см., например, [170]).

1. Система состоит из конечного числа камер N, связанных между собой потоками элемента.

2. В общем случае в каждую камеру поступает токсический элемент из остальных $N-1$ камер. И наоборот, из каждой камеры по $N-1$ путям элемент может переходить в остальные камеры.

3. Все реакции (физико-химические, биохимические или иные), в которых участвует изучаемый элемент, имеют первый порядок. Это значит, что количество элемента, покидающее в единицу времени камеру, пропорционально общему содержанию элемента в ней.

4. Перемешивание поступающего в камеру элемента происходит мгновенно, поэтому концентрация его в любой точке камеры одинакова.

Математически многокамерная система может быть описана системой обыкновенных линейных дифференциальных уравнений с постоянными коэффициентами

$$\dot{q}_i = \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^{N} K_{i,j} q_j - \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^{N} K_{i,j} q_i + P_i,$$

где q_i – содержание токсического элемента в i камере; $\dot{q}_i$ – производная по времени от q_i; $K_{i,j}$ – коммуникационная константа или константа переноса, характеризующая долю элемента в камере j, переходящую в единицу времени в камеру i; P_i – скорость поступления токсического элемента в i-ю камеру извне; N – число камер.

Решение этой системы уравнений может быть записано в виде

$$q_i(t) = \sum_{i=1}^{N} A_i \cdot \exp(-\alpha_i t),$$

где A_i и α_i – некоторые постоянные, являющиеся комбинациями констант переноса $K_{i,j}$. Таким образом, в кинетическом анализе содержание токсического элемента в любой камере модели может быть описано в виде суммы экспонент, число которых соответствует количеству камер модели. Однако выделяемые в решении предэкспоненциальные множители A_i и показатели экспонент α_i не имеют какого-либо физиологического или биохимического смысла. Лишь константы скоростей переноса $K_{i,j}$ являются непосредственной характеристикой обменных свойств отдельных систем или организма в целом.

Под токсикокинетическим анализом обмена элемента будем понимать исследование, состоящее из следующих этапов.

1. На основе имеющейся информации формулируется концептуальная модель, отражающая основные закономерности изучаемого явления. Выде-

ляются главные блоки модели (камеры) и потоки элемента между ними – то, что далее будем называть структурой модели.

2. Этап идентификации модели, в результате которого по набору исходных эмпирических данных определяются числовые значения констант переноса и их стандартные отклонения (так называемая обратная задача камерного анализа [145]). Здесь и далее под исходным эмпирическим материалом будем понимать совокупность данных, использованных на этапе идентификации модели.

3. Этап верификации, в процессе которого осуществляется проверка адекватности модели в условиях и режимах, не использованных ранее при идентификации.

Рассмотрим последовательно основные этапы токсикокинетического анализа.

Определение количества камер и их идентификация. При определении количества камер, необходимых для адекватной имитации обмена токсических элементов в отдельных органах или в организме в целом, возможны два подхода.

1. Кинетика загрязнителя после однократного поступления его в организм в любом блоке модели может быть описана суммой экспоненциальных кривых. В результате математического анализа экспериментально полученных зависимостей по содержанию элемента в отдельных органах или организме (так называемых "разгрузочных" функций) возможно выделение минимального числа экспонент, удовлетворительно описывающих данные. Это количество экспонент соответствует тому минимальному числу камер, наличие которых необходимо в модели для адекватного описания процессов обмена. Поскольку в этом случае возникают затруднения при идентификации выделяемых таким образом камер в качестве конкретных тканей или органов, то часто подобную идентификацию вообще не проводят, ограничиваясь формальным описанием процессов обмена.

2. При втором подходе число камер модели определяется априори на основании информации о физиологии, биохимии, гистологических особенностях локализации и обмена, а также других сведений о процессах метаболизма токсических элементов. Результаты моделирования должны соответствовать исходному экспериментальному материалу.

В качестве отдельных камер могут быть выделены органы или ткани, которые отвечают одному из следующих условий:

– высокое содержание в органе токсического элемента;

– высокая интенсивность обмена элементов в выделяемых тканях;

– уникальность системы организма с точки зрения возможной роли в транспорте или элиминации элемента из организма;

– особое значение системы (органа, ткани) в механизмах развития интоксикации данным элементом.

Исходя из изложенного, часто выделяют в качестве центральной камеры модели элемент, содержащийся в плазме крови и межклеточных жидкостях. Может быть выделен в качестве отдельной камеры элемент, депонированный в ораганах экскреции. При моделировании обмена ртути выделена отдельная камера элемента, содержащегося в почках – критическом органе при интоксикации ее неорганическими соединениями.

Стремление выделить как можно большее число органов и тканей в

качестве отдельных камер часто бывает не обеспечено эмпирическими данными. С этим связаны и существенные методические трудности определения большого числа параметров модели. Поэтому в рамках поставленной задачи оправдано стремление объединить токсический элемент, содержащийся в отдельных органах. Принцип группирования камер основывается на возможности единого кинетического описания обмена элемента, депонированного в различных тканях, но имеющего совпадающую динамику обмена.

В простейшем случае обмен элемента в органе можно описать однокамерной моделью. Так, при моделировании обмена остеотропных элементов (кальций, стронций) такой гистологически и функционально сложный орган, как скелет, описывается в виде единой камеры, соединенной потоками элементов с объединенным пулом кальция или стронция в организме (в крови, экстрацеллюлярных жидкостях и мягких тканях). При моделировании обмена свинца у человека таким образом поступает М. Рабинович [223]. Во многих работах показано, что процессы обмена остеотропных элементов в скелете могут быть представлены двумя камерами, которые условно названы обменным фондом элемента и его депо [8, 104]. Известны попытки представить обмен этих элементов в скелете большим числом камер [184]. Однако при этом возникают существенные трудности в их идентификации, установлении структуры связей и при определении параметров.

Структура моделей и определение констант переноса. Наиболее сложной проблемой камерного анализа является установление структуры транспортных связей между камерами и оценка численных значений констант переноса [145]. Как правило, в модели реализуется лишь часть из $N(N-1)$ коммуникаций. В этих условиях задача определения структуры модели сводится к выявлению наиболее существенных с точки зрения биохимии и физиологии обмена потоков элемента.

Часто структура модели определяется моделируемой фазой обмена. Так, в моделях ранней фазы обмена свинца в организме животных не учитывается возможность возврата депонированного элемента в кровь, поскольку лишь обменные фонды свинца в скелете напрямую связаны с жидкостями организма (см. модель Болановской и соавт. [154, 155]). Это приводит к тому, что с течением времени в необменном депо скелета количество элемента будет постоянно возрастать. Однако известно, что постоянные процессы обмена в костной ткани приводят к постепенному выведению элемента даже из самых плотных костных структур (например, за счет резорбции). Поэтому в ряде случаев в рамках тех же двухкамерных моделей рассмотрены коммуникации, по которым элемент возвращается в кровь [11, 104, 143]. В тех случаях, когда не удается однозначно определить структуру связей в модели, рассматривают несколько вариантов, сравнивая даваемые ими результаты с эмпирическими данными. Проблемы определения структуры потоков тесно связаны с задачей определения численных значений параметров модели, характеризующих интенсивность обмена.

Традиционным в определении параметров камерной модели является метод разложения разгрузочной функции на сумму экспонент и вычисление параметров $K_{i,j}$ по найденным значениям A_i и α_i. Для разложения на экспоненты можно применять графические методы [75], различные варианты

аналитических методов, аналоговые и цифровые ЭВМ [100, 145]. Однако все эти методы не позволяют выделить более трех или четырех экспоненциальных членов в силу вариабельности биологических данных [75]. Кроме того, если комбинация констант $K_{i,j}$ однозначно определяет A_i и α_i, то при решении обратной задачи (нахождение $K_{i,j}$ по известным A_i и α_i) не все возможные значения констант переноса могут отвечать физиологически допустимым требованиям ($K_{i,j} \geqslant 0$).

В последнее время был предложен ряд методов непосредственного определения параметров моделей без предварительного аналитического интегрирования системы дифференциальных уравнений [100–102]. Суть этих методов заключается в следующем. Известно, что решение камерной модели q_i для любого момента времени зависит от значений констант переноса

$$q_i = f(t, \bar{K}),$$

где $\bar{K}$ – вектор, элементы которого $K_{i,j}$ представляют собой константы переноса модели. Для дискретных моментов времени t уравнение может быть записано в виде

$$q_{i,t} = f(\bar{K}).$$

Если рассчитать сумму квадратичных отклонений

$$S = \sum_{t}^{T} \sum_{i}^{N} (q_{i,t}^{\text{ЭМ}} - q_{i,t}(\bar{K}))^2$$

при суммировании по всем N камерам и всем T моментам времени, для которых имеются эмпирические данные $q_{i,t}^{\text{ЭМ}}$, то для фиксированной совокупности эмпирических данных будет функцией только констант переноса $S = S(K)$. В качестве оптимального выбора параметров модели можно принять такой, при котором S минимально. Таким образом, задача определения параметров модели сводится к минимизации этой величины.

Существует много методов минимизации нелинейных функций многих переменных и нахождения параметров камерных моделей [168, 169]. С этой целью могут быть использованы симплекс-метод, метод сопряженных градиентов, метод случайного поиска и т.д. Сравнительный анализ этих методов [102] показал, что наилучшие результаты удается получить при последовательном применении метода случайного поиска [67] и метода последовательных приближений Ньютона–Гаусса [152]. Конкретная реализация этого метода выполнена нами в виде машинной программы COMPAR [100–102], позволяющей находить численные значения $K_{i,j}$ и оценку их вариабельности в виде дисперсии или стандартного отклонения s_K.

Мы использовали программу для определения структуры моделей. С этой целью первоначально получаем оценки констант переноса в модели, включающей все возможные потоки элемента. Все $K_{i,j}$, близкие к нулю, могут быть опущены. В результате получается новая структура, для которой процедура может повториться, пока значения всех оставшихся констант будут достоверно отличны от нуля.

Таким образом поступили мы при моделировании обмена свинца в скелете лабораторных крыс. Исходная структура модели включала все воз-

можные потоки двухкамерной модели скелета (рис. 1.1). В результате последовательного применения описанных выше адаптационных методов поиска параметров и оценки их вариабельности были получены значения всех шести констант переноса и их стандартные отклонения (табл. 1.1). Параметры модели $K_{2,3}$ и $K_{3,1}$ могут быть приняты равными нулю. Это позволило перейти к анализу упрощенной структуры (рис. 1.1) и получить новые значения констант переноса.

Иная структура модели обмена в скелете цинка получена нами для лабораторных крыс (две последовательно соединенные камеры).

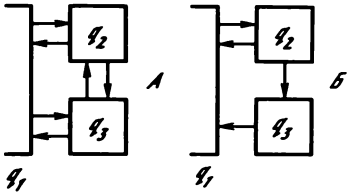


Рис. 1.1. Двухкамерная модель обмена свинца в скелете ($q_2 + q_3$) крыс

А: $\dot{q}_2 = K_{2,1}q_1 + K_{2,3}q_3 - (K_{1,2} + K_{3,2})q_2$; $\dot{q}_3 = K_{3,1}q_1 + K_{3,2}q_2 - (K_{1,3} + K_{2,3})q_3$;

Б: $\dot{q}_2 = K_{2,1}q_1 - (K_{1,2} + K_{3,2})q_2$; $\dot{q}_3 = K_{3,2}q_2 - K_{1,3}q_3$.

А — полная модель; *Б* — упрощенный вариант (см. табл. 1.1)

Постоянство параметров модели. Накопление и выведение токсических элементов зависит от сложных физиологических и биохимических свойств внутренней среды организма. Поэтому представление о скорости этих процессов как константах является лишь необходимым упрощением, которое, как показывает анализ литературы и собственные исследования [11, 105], не препятствуют построению адекватных моделей, дающих хорошее совпадение с эмпирическими данными. Все же в ряде случаев при постоянных параметрах не удается удовлетворительно описать обмен элемента в некоторых тканях и системах организма. Физиологически это объясняется рядом причин.

1. С течением времени, прошедшего с момента поступления токсического элемента в организм, в силу тех или иных причин (физико-химических или биохимических) может изменяться прочность связи агента в депонирующей ткани. Это, естественно, отражается на скорости его выведения. В качестве примера можно привести предложенные Б. Болановской и соавт. модели обмена ртути и свинца в организме крыс, в которых некоторые параметры зависят от времени [154,155,244]. Как было показано выше, в камерной модели это изменение состояния элемента может быть отражено введением дополнительной камеры, представляющей его более прочно фиксированную долю. Однако применительно к условиям хронического поступления тех же элементов в организм моделирование обменных процессов достаточно не разработано. Так, нельзя исключить, что повышение прочности фиксации токсического элемента в той или иной камере является следствием изменения обменных свойств самой камеры (ткани), обусловленной воздействием токсического элемента.

2. Как реальная экологическая ситуация (повышенное поступление загрязнителей в природные экосистемы), так и экспериментально-токсикологическая модель этой ситуации включают значительный период в масштабах жизни организма. Нельзя исключить, что происходящие за это время возрастные сдвиги интенсивности, а иногда и направленности физиологических процессов изменяют интенсивность обмена элемента

Таблица 1.1

Определение констант переноса модели обмена свинца в скелете крыс

Константа переноса	$K_{i,j} \pm S_K$, 1/сут.		Константа переноса	$K_{i,j} \pm S_K$, 1/сут.	
	Полная структура (рис. 1, 1*А*)	Упрощенный вариант (рис. 1, 1*Б*)		Полная структура (рис. 1, 1*А*)	Упрощенный вариант (рис. 1, 1*Б*)
$K_{2,1}$	5,46 ± 2,50	3,93 ± 0,52	$K_{2,3}$	0,00002 ± 0,0001	–
$K_{1,2}$	0,28 ± 0,80	0,35 ± 0,06	$K_{3,1}$	0,00003 ± 0,0008	–
$K_{3,2}$	0,19 ± 0,03	0,23 ± 0,03	$K_{1,3}$	0,008 ± 0,002	0,011 ± 0,003

между камерами и его выведение из организма. Это диктует необходимость вводить в математическую модель различные значения констант переноса для различных периодов жизни.

3. Изменение констант переноса во времени может быть связано не только с возрастными перестройками, но и с теми прогрессирующими сдвигами обменных процессов, которые являются прямым следствием развития хронической интоксикации. В качестве примера сошлемся на результаты нашего анализа данных, относящихся к содержанию свинца в крови стажированных рабочих, подвергающихся хроническому ингаляционному воздействию свинцовосодержащего аэрозоля в одном из цехов электролитно-цинкового завода [11]. Показано, что в рамках трехкамерной модели обмена свинца в крови работающих соотношение между константами переноса существенно неодинаково в разных группах, которые с известной долей условности могут соответствовать последовательным фазам развития хронической интоксикации.

4. Развитию каждой хронической интоксикации свойственна, как известно, фазовость, отражающая не только течение вызываемого токсическими элементами повреждения, но и специфические защитно-приспособительные реакции организма, фазовые по своей физиологической природе [93]. Уже потому, что эти адаптационные сдвиги вовлекают систему гипофиз–кора надпочечника, т.е. связаны с гормональными влияниями на проницаемость мембран, водный и минеральный обмен, можно ожидать, что они в состоянии отразиться и на кинетике токсического элемента. Подтверждением такой возможности служит наш анализ кинетики фтора по данным его содержания в скелете и элиминации с мочой, полученным при хронической ингаляционной затравке крыс гидроаэрозолем плавиковой кислоты [11].

Рассматривая возможные причины непостоянства параметров модели, подчеркнем, что в ряде случаев изменение этих параметров коррелирует с физиологическим состоянием организма, определяемым по некоторым лабораторно-клиническим показателям. Анализ постоянства во времени этих параметров неразрывно связан с общей проверкой адекватности моделей для конкретных условий, в которых предполагается использование их для оценки экологических последствий загрязнения природной среды.

1.3. Стохастические модели обмена

Чаще всего при моделировании обмена токсических элементов в животном организме не учитывается стохастический характер процессов, контролирующих распределение элементов по тканям и их выведение. В подобных детерминированных моделях однозначно определены все причинно-следственные связи потоков элемента между камерами. В этом случае получаем одну траекторию поведения системы. В рамках моделей этого класса возможна проверка статистических гипотез о принадлежности расчетных содержаний элемента в камерах соответствующим эмпирическим выборкам на временном шаге модельного расчета. Принципиальным недостатком детерминированных моделей является отсутствие эффективного метода сравнения возможных моделей, создаваемых на основе одних и тех же эмпирических данных [64]. Это значит, что невозможно получить ответ, будет ли справедлива выдвигаемая гипотеза о соответствии расчетных и эмпирических значений при случайном отклонении параметров модели, соответствующих вероятностному характеру обменных процессов.

Последнее обстоятельство особенно важно, поскольку для определения параметров модели мы используем, как правило, эмпирический материал, полученный в разнородных условиях (содержание животных, постановка и методики исследования различных авторов). Существенным является то, что задача идентификации параметров проводится для ограниченного временного интервала, в то время как проблема техногенного загрязнения природных экосистем с особой остротой ставит вопрос о статистической оценке прогнозируемых уровней загрязнителей для длительного времени воздействия.

Методике статистического моделирования биологических процессов в публикациях уделяется значительное внимание [198, 206, 221]. В стохастических моделях причинно-следственные связи потоков в системе носят вероятностный характер. Это позволяет сравнивать различные модели и придает точный смысл таким понятиям, как "значимый" и "пренебрежимый", что невозможно при детерминированном моделировании. В рамках используемого нами камерного моделирования речь идет о рандомизации детерминированной модели, учитывающей стохастический характер процессов обмена и поступления токсических элементов. Можно говорить о двух методических подходах к подобной рандомизации.

В первом случае случайный характер переноса элемента между камерами реализуется путем вероятностной коррекции модели на каждом шаге расчета. В другом варианте рандомизации модели осуществляется путем случайного выбора значений констант переноса, согласно предварительно определенному закону распределения $K_{i,j}$. Последующее решение системы уравнений, описывающих камерную модель, проводится при постоянных значениях параметров. Многократное повторение решений модели при случайным образом выбираемых $K_{i,j}$ позволяет получить выборку случайных траекторий, статистическая обработка которой позволяет рассчитать среднее и дисперсию содержания элемента в каждой камере для любого момента времени.

По нашему мнению, этот вариант в наибольшей степени соответствует задаче популяционных оценок воздействия техногенных элементов. Под-

тверждая это, сошлемся на авторов, показавших, что темпы возрастного развития животных [89], скорости процессов костеобразования и резорбции [90], а также генез ведущих морфофизиологических показателей скелета [31] в значительной мере наследственно обусловлены. Хотя приводимые ссылки прямо не связаны с обменом токсических элементов, это позволяет предполагать высокую степень генотипической детерминированности интенсивности обменных процессов в организмах животных. В виварийных опытах на грызунах из природных популяций также показано, что вариабельность накапливаемых уровней свинца определяется индивидуальным статусом животных и в меньшей степени зависит от внешних условий среды [246]. Это значит, что обсуждаемый нами стохастический характер параметров моделей обусловлен главным образом не изменяющимися условиями среды обитания (не рандомизация $K_{i,j}$ на каждом временном шаге), а предопределена на всех стадиях онтогенеза (рандомизация $K_{i,j}$ для каждого варианта расчета). В этом случае получаемое в результате многократной реализации решений модели теоретическое распределение уровней загрязнителя в организме может рассматриваться в качестве имитации случайного распределения этих уровней в произвольной популяционной выборке животных. Отметим при этом, что подобные расчеты преполагают широкое использование крупных ЭВМ.

Переход к стохастическим моделям при описании обмена токсических элементов у животных в природных условиях делают их более близкими к реальной ситуации, когда, с одной стороны, непостоянство внешней среды обусловливает статистический характер функции поступления загрязнителя к животным P (как правило, мы рассматриваем лишь единственную компоненту этой величины, определяющую поступление элемента в камеру крови и межклеточных жидкостей); с другой – вариабельность обменных свойств внутренней среды организма, т.е. фактически стохастический характер вектора $\bar{K}$, элементы которого представляют константы переноса. Остановимся на этом подробнее.

Вариабельность констант переноса. Поскольку при определении параметров модели мы стремимся к минимизации упомянутой функции S, то получаемая вариабельность $K_{i,j}$ отражает разброс использованных эмпирических данных, относящихся к содержанию токсического элемента в тканях. Если речь идет о лабораторном эксперименте со строгим дозированием вводимого элемента, то полученные уровни загрязнителя в отдельных тканях и организме отражают лишь индивидуальную изменчивость обменных процессов.

Возможны два пути оценки вариабельности констант переноса камерных моделей. В первом случае проводится оценка $\bar{K}_{\text{опт}}$ по экспериментальным данным для каждого животного отдельно. Затем определяется среднее значение $K_{i,j}$ и его стандартное отклонение.

Мы использовали подобный подход при моделировании обмена церия-144 в организме лабораторных крыс. В течение 10 суток после однократного введения излучателя ежедневно измеряли радиоактивность мочи и кала. На 11-е сутки животных забивали и определяли содержание церия в печени, скелете, мягких тканях и крови. По данным для каждого животного определяли значение $\bar{K}_{\text{опт}}$, что позволило оценить средние значения и стандартные отклонения констант переноса [100]. Подобный метод

Таблица 1.2

Значение констант переноса моделей обмена свинца в организме лабораторных крыс, определенных по данным отдельных авторов и по совокупности данных

Константа переноса, 1/сут	По данным каждого автора						Среднее по всем авторам	По обобщенным данным $K_{i,j} \pm s_K$
	[155]	[243]	[161]	[212]	[154]	[162]		
$K_{1,2}$	0,210	0,360	0,160	0,180	0,066	0,220	0,200 ± 0,05	0,350 ± 0,065
$K_{1,3}$	0,022	0,009	0,008	0,015	0,020	0,017	0,015 ± 0,003	0,011 ± 0,003
$K_{1,4}$	0,880	0,980	0,820	1,033	1,090	1,150	1,000 ± 0,058	1,020 ± 0,130
$K_{2,1}$	3,820	3,720	3,810	3,650	3,850	3,730	3,76 ± 0,35	3,93 ± 0,520
$K_{3,2}$	0,360	0,064	0,107	0,320	0,330	0,010	0,180 ± 0,062	0,230 ± 0,027
$K_{4,1}$	10,150	10,020	10,200	10,360	10,270	10,250	10,190 ± 0,060	9,980 ± 1,200
$K_{5,1}$	0,500	0,640	0,480	0,700	0,210	0,620	0,525 ± 0,076	0,590 ± 0,170
$K_{6,1}$	1,460	1,610	1,120	0,890	0,950	0,790	1,140 ± 0,120	1,590 ± 0,580

имеет существенный недостаток. Экспериментальный материал, который может быть получен для каждого организма в отдельности, обычно ограничен. Даже при использовании радиоактивной метки можно определить лишь общее содержание изотопа в организме на различные сроки или эквивалентные данные по экскреции. Содержание элемента во внутренних органах, как правило, недоступно. Поэтому приходится ограничиваться моделями, описывающими обмен элемента в цельном организме без рассмотрения подробностей внутренней локализации. Ниже мы остановимся на некоторой модификации этого подхода, позволяющей использовать данные авторов, объединенных единой постановкой опыта.

При втором методе оценки вариабельности констант переноса используется вся совокупность экспериментальных данных по динамике элемента. Применяемый в этом случае метод последовательных приближений Гаусса–Ньютона [101, 152] позволяет, используя метод наименьших квадратов, по ковариационной матрице системы нормальных уравнений получить стандартное отклонение для каждого из определяемых параметров $K_{i,j}$. В качестве примера остановимся на определении констант модели обмена свинца в организме лабораторных крыс. Структура модели изображена на рис. 1, 1*Б*. В качестве исходного материала мы использовали данные ряда авторов [154, 155, 161, 162, 211, 234], описывающие распределение и динамику свинца в тканях и экскретах после однократного внутривенного или внутрибрюшинного введения низких доз хорошо растворимого соединения этого элемента (нитрата или ацетата). На первом этапе результаты каждого автора использовали для определения $K_{i,j}$ и их стандартных отклонений для этой группы данных. Затем результаты всех авторов были объединены и методом адаптивного случайного поиска и последовательных приближений для всей совокупности эмпирических данных вновь определяли $K_{i,j}$. Полученные результаты сопоставлены в табл. 1.2. Средние значения констант переноса, полученные по отдельным авторам, достаточно близки к значениям, определенным по общей совокупности тех же данных. Отметим, что вариабельность параметров (стандартные отклонения) во втором варианте, как правило, выше.

Поскольку последующее использование модели подразумевает имитацию различных режимов воздействия с применением определенных ранее констант переноса, то особую значимость имеет закон их распределения. Интуитивно ясно, что аппроксимация такого распределения нормальным законом при малых средних значениях параметров и значительных стандартных отклонениях допускает возможность отрицательных значений констант. Физиологически это неприемлемо. Можно пытаться аппроксимировать распределение $K_{i,j}$ логнормальным распределением. К сожалению, ограниченность материала (шесть частот для каждого из восьми параметров (см. табл. 1.2)). не позволяет проверить справедливость подобной аппроксимации. Мы поступили иначе. Предварительно все значения $K_{i,j}$ были нормированы по отношению к соответствующим средним значениям. Полученная обобщенная выборка (п = 48) была использована для проверки гипотез о возможном нормальном или логнормальном распределении последних. Были использованы критерии Колмагорова–Смирнова и Мизеса. Имеющийся эмпирический материал не позволяет отвергнуть ни одну из рассматриваемых гипотез. Однако логнормальное распределение характеризуется меньшим уровнем обоих критериев. Поскольку аппроксимация логнормальным распределением не отвергается, а физиологически она представляется нам более оправданной, то в дальнейшем этот вид распределения примем в качестве более адекватного описания вариабельности констант переноса.

Стохастический характер функции поступления (P). В природе вариабельность этого показателя может быть связана с факторами внешней среды (мозаичность полей загрязнения), с экологическими условиями существования животных (сезонный состав рационов, половая и возрастная структура популяции и т.д.), а также индивидуальной вариабельностью абсорбции элементов в ЖКТ и легких.

Как было отмечено, в экспериментальных условиях парентерального введения мы имеем дело со строгим дозированием количества элемента, поступающего во внутреннюю среду организма. В этих условиях вариабельность содержания загрязнителя в тканях целиком определяется индивидуальной вариабельностью обменных свойств организма. При постоянном контроле концентраций токсического элемента в воздухе и рационах величина суточного поступления P в лабораторных условиях может быть также установлена достаточно строго.

Сложнее обстоит дело с оценкой поступления элемента к животным, обитающим в природных условиях, когда мозаичность полей загрязнения в сочетании с экологическими особенностями структуры питания делают невозможным строгую количественную оценку этой величины. Речь должна идти о некоторых популяционных оценках, описываемых случайной величиной суточного поступления P, характеризуемой средним значением и стандартным отклонением.

Данные ряда авторов свидетельствуют, что распределение концентраций токсических элементов техногенного происхождения в атмосферном воздухе [50, 53], почве и растительности [50, 118] могут быть удовлетворительно описаны логнормальным распределением. Естественно предположить, что функция, определяющая ингаляционное и пероральное поступление загрязнителей также аппроксимируется логнормальным

законом. Существует и формальное обоснование сделанного выбора. Мы отмечали, что все $K_{i,j}$ и P по сути своей величины положительные, ибо смена знака у любого из них в рамках рассматриваемых моделей означает обратное направление потока. В случае нормального распределения при малой абсолютной величине среднего P и при большой его дисперсии в результате случайного выбора значений этого параметра возможны отрицательные величины. Мы гарантированы от подобного при логнормальных законах вериации указанных параметров.

Таким образом, решения модели $q(t)$ имеют стохастический характер, параметры которого определяются в модели соответствующим набором случайных величин констант переноса и функции поступления. В общем виде решение этой задачи часто связано с трудностями, и реально можно рассчитывать лишь на имитацию подобного процесса, основанную на принятых законах распределения упомянутых параметров.

При численном интегрировании системы дифференциальных уравнений значения констант переноса и суточного поступления загрязнителя генерируются случайным образом, согласно предварительно заданному закону распределения. Многократный расчет решений при случайных колебаниях значений $K_{i,j}$ и P и их объединение позволяет получить искомые распределения концентраций токсических элементов в тканях и выделениях (в камерах модели в любой момент времени).

Проведенный анализ результатов подобной имитации показывает, что получаемые распределения токсических элементов в каждый момент времени и во всех выделенных в виде камер тканях и органах аппроксимируется логнормальным распределением. Справедливость подобного распределения для концентраций ртути в волосах [234], свинца в крови жителей городов Японии [71], свинца в организмах жителей Крайнего Севера и в ряде других случаев показана на большом фактическом материале [87].

Проведеденный нами анализ гистограмм распределения концентраций свинца в скелетах полевок различного вида показал, что и в этом случае наблюдается логнормальное распределение. К таким же выводам пришли Вельш и Дик, исследовавшие содержание свинца у оленьих хомячков, обитающих в условиях повышенных уровней этого элемента [246].

В проблеме техногенного загрязнения природных экосистем отмеченный факт асимметрии распределения концентраций загрязнителей в объектах биоты имеет особое значение. Как отмечают А.Х. Остромогильский и Ю.А. Анохин, существующие средние уровни элементов обычно не превышают установленные нормы [94]. Нужны значительные воздействия, чтобы эти уровни достигли ПДК или превысили их. Однако даже незначительные изменения средних концентраций ведут к существенному увеличению встречаемости объектов с высоким содержанием. Показано, что в первом приближении увеличение интенсивности техногенного загрязнения ведет прежде всего к изменению математического ожидания при неизменности стандартного отклонения соответствующих логнормальных распределений. При этом даже незначительное изменение среднего может привести, по нашему определению, к возрастанию числа "пораженных" особей в популяции, у которых уровни токсических элементов в организме превышают критический.

1.4. Оценка степени адекватности моделей реальным системам

Все последовательные этапы работы с моделью неизбежно сопровождаются упрощением реальной ситуации. С этим связана возможность появления ошибок, в результате которых модель может давать ошибочный прогноз [33].

На первом этапе при обосновании структурной схемы модели и основных потоков возможно недопустимое упрощение реальной картины обмена токсических элементов с опусканием каких-либо существенных связей или влияний факторов как эндогенного, так и экзогенного характера. Например, при моделировании обмена остеотропных элементов, как правило, не учитывают роль эндокринного аппарата, модифицирующего обмен при возрастных изменениях в организме. Аналогичным образом при моделировании обмена ртути мы учитывали только процессы канальцевой секреции элемента с мочой и пренебрегали возможной ультрафильтрацией в клубочках. Имитируя выведение ртути с калом исключительно как процесс выведения через стенки ЖКТ, пренебрегали экскреторной ролью печени и т.д. Подобная неадекватность структуры модели может быть обусловлена, с одной стороны, необходимостью упрощения модели, чтобы иметь возможность свободного оперирования с ней при решении задачи идентификации; с другой – нашим незнанием или отсутствием возможности количественного выражения некоторых закономерностей или функциональных связей. Несомненным упрощением реальной картины обмена является применяемая нами линейная кинетика обменных процессов, которая в ряде случаев требует нелинейности. Постоянство констант переноса подробно обсуждалось ранее.

Возможны ошибки при нахождении численных значений параметров. Исходный эмпирический материал неизбежно включает ошибку определения уровня загрязнителя в тканях, связанную с точностью методик определения и с неадекватностью условий эксперимента.

Третья возможная причина ошибки прогноза может быть обусловлена имитацией различных режимов поступления токсических элементов в организм. Прежде всего речь идет о случаях, когда модель, идентифицированная по данным парентерального введения, применяется для имитации ингаляционного или перорального поступления загрязнителя (в соответствии с условиями природных экосистем). Подобная неадекватность может возникнуть при имитации длительных воздействий токсических агентов, аналогичных реальному техногенному загрязнению природных популяций. С увеличением прогнозируемых временных интервалов неизбежно увеличивается вероятность появления новых, неучтенных ранее при формулировке модели или на этапе идентификации, факторов, которые могут быть причиной неадекватности прогноза. Последнее обстоятельство представляется нам наиболее существенным, поскольку именно длительный прогноз возможных уровней накопления загрязнителя в природных популяциях представляет наибольший интерес.

Отмеченное с особой остротой ставит вопрос о необходимости проверки адекватности модели для условий, близких, но не совпадающих с режимами, использованными при идентификации параметров модели.

В зависимости от характера эмпирического материала, по которому приводится проверка адекватности модели, возможно применение нескольких статистических критериев согласия расчета с реальными данными.

1. При рассмотрении отдельных режимов воздействия возможно сравнение соответствующих парных эмпирических и расчетных концентраций токсических элементов в тканях и организме. При малых объемах экспериментальных и расчетных выборок средняя логнормального распределения достаточно близка к таковой при нормальном распределении. Поэтому возможно применение критерия Фишера, равного

$$F_d = \frac{(a_э - a_р)^2 \cdot (n_э + n_р - 2)}{S_э^2(n_э - 1) + S_р^2(n_р - 1)} \cdot \frac{n_э n_р}{n_э + n_р}.$$

Здесь $a_э$ и $a_р$ – средние значения эмпирических и расчетных величин; $n_э$ и $n_р$ – соответственно число животных в выборке и число рассчитанных режимов.

2. Простое парное сравнение концентраций не позволяет провести оценку совпадения расчетных и эмпирических данных для некоторой совокупности, характеризующей определенный режим воздействия. Например, при однократном введении радиоактивной метки мы имеем динамику изменения концентраций в тканях животных, при этом парное сравнение этих величин на отдаленные сроки не характеризует в полной мере общую адекватность модели. Мы использовали в этом случае показатель точности имитации, определенный нами как

$$e = \sqrt{\frac{1}{N-1} \cdot \sum_i^N \left(\frac{a_э - a_р}{a_р}\right)^2} \cdot 100,$$

где N – число парных сравниваемых величин.

3. В тех случаях, когда речь идет о сравнении нескольких различных режимов воздействия (например, внутривенное, пероральное и ингаляционное поступление различных доз элементов) необходимо оценить своеобразную "инерционность" модели, т.е. сравнить ее способность реагировать на смену режима воздействия с соответствующими свойствами животных организмов. Подобное сравнение выполнялось путем оценки коэффициента чувствительности

$$\alpha = \frac{2}{N-1} \cdot \sum_i^N \frac{|a_{i+1} - a_i|}{a_{i+1} + a_i} \cdot 100,$$

где a_i и a_{i+1} – концентрации (эмпирические и расчетные) в тканях при i и $i+1$ режимах воздействия.

4. Возможно также применение коэффициентов корреляции между соответствующими эмпирическими и расчетными величинами

$$r = \frac{\Sigma a_э \cdot a_р - \frac{1}{N} \Sigma a_э \cdot \Sigma a_р}{\sqrt{(N \Sigma a_э^2 - (\Sigma a_э)^2) \cdot (N \Sigma a_р^2 - (\Sigma a_р)^2)}}.$$

5. При анализе выборок из природных популяций речь идет о сравнении распределения концентраций токсических элементов в тканях с соответствующим расчетным распределением. Рассматривая в качестве нулевой гипотезы совпадение эмпирических и расчетных распределений (H_0), мы применяли следующие критерии согласия: хи-квадрат, критерий Колмогорова–Смирнова, Мизеса.

При этом необходимо помнить, что определяемое по выбранным критериям качество прогноза не должно рассматриваться как окончательный критерий качества самой модели. Мы можем лишь утверждать, что гипотеза о принадлежности данной биологической системы тому классу систем, который описан моделью, не отвергается, а используемые при моделировании положения не противоречивы. Определяемая точность имитации является необходимым, но не достаточным условием качества модели [111].

2. МОДЕЛИРОВАНИЕ ОБМЕНА ТОКСИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ У ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС

Известно несколько попыток математического моделирования обмена ртути [165, 207, 244], свинца [145, 155, 223] и цинка [208, 235] в организме лабораторных животных. Подобные исследования предпринимались, как правило, с целью изучения механизмов токсико-кинетических процессов. Решение таких задач позволяет ограничиться экспериментальным материалом, отражающим кратковременные процессы распределения элементов после однократного введения радиоактивных изотопов. Во всех цитируемых работах речь идет о моделировании обмена токсических элементов на уровне организма. Используемый эмпирический материал в этом случае максимально стандартизован за счет строгой идентичности условий лабораторных экспериментов, вводимых доз, выборок животных и т.д.

Обсуждаемая проблема накопления токсических элементов природными популяциями животных требует иной постановки задачи, специфику которой мы видим в следующем.

1. Токсикокинетическое моделирование этих процессов должно отражать условия хронического поступления токсических элементов к животным. При этом содержание загрязнителя в организме или отдельных тканях достигает равновесного уровня, определяемого количеством ежедневно поступающего элемента. Эмпирические данные, используемые для определения параметров модели, должны соответствовать таким уровням воздействия, при которых отсутствуют патологические сдвиги и связанное с этим непостоянство параметров. Если последние определены для условий однократного введения, то необходима проверка ее адекватности при длительном поступлении загрязнителя.

2. Для природных популяций определяющим является поступление загрязнителя с пищей и воздухом. Если при идентификации параметров модели использованы экспериментальные данные по парентеральному введению элемента, то предполагается дополнительный учет абсорбции элемента в ЖКТ и легких, а также необходимость проверки адекватности

модели для условий перорального и ингаляционного воздействия. Для этого целесообразно использовать эмпирические данные по содержанию элементов в тканях и органах при естественном фоновом их поступлении к животным (стационарные фонды элемента).

3. Популяционный аспект проблемы предполагает учет возможной вариабельности накапливаемых животными уровней элемента. Это явление связано не только с индивидуальной вариабельностью обменных свойств организмов, составляющих популяцию (организменный уровень), но и экологической спецификой существования отдельных внутрипопуляционных группировок, а также пространственной неоднородностью загрязнения мест обитания. Цитированные выше модели обмена являются детерминированными, не учитывающими стохастический характер моделируемых явлений. Поставленной задаче отвечают вероятностные модели, статистический характер которых обеспечивается вариабельностью констант переноса и функции поступления элемента к животным.

4. Имитационные камерные модели обмена могут использоваться для оценки меры токсического воздействия загрязнителей на популяцию. По нашему определению, это означает возможность расчета распределений концентраций токсических элементов у животных, составляющих отдельные половые и возрастные группировки, а также для цельной популяции при заданном уровне поступления элемента к животным из внешней среды.

Ниже на примере ртути, свинца и цинка мы подробно остановимся на конкретной реализации сформулированных подходов при моделировании обмена этих элементов у мелких млекопитающих.

2.1. Обмен ртути в организме лабораторных крыс

Токсикокинетика ионной ртути и структура модели. Экспериментальный материал представляет собой данные по хронической затравке белых лабораторных крыс. Животным ежедневно, кроме субботы и воскресенья, вводили однократно под кожу 18,9 мкг ртути в виде раствора радиоактивной сулемы ($HgCl_2$). Длительность затравки животных достигала 16 недель. Ежедневное вводимое количество ртути составляло 0,01 летальной дозы. Количество ртути, выводимое животными с мочой и калом в течение всего срока наблюдения, определяли по общепринятой методике счета радиоактивных проб [10].

При обосновании структуры модели мы исходили из следующего.

1. Большинство авторов подчеркивает преимущественное накопление ртути почками при поступлении в организм ее неорганических соединений [4, 71, 227]. Концентрация ртути в почках примерно в 100 раз выше ее содержания в прочих тканях, что позволяет выделить ртуть, депонированную в почках, в качестве отдельного блока модели.

2. Характерным проявлением ртутной интоксикации являются функциональные нарушения центральной нервной системы (ЦНС). Однако количество ртути, накапливаемое в тканях мозга и мозжечка, незначительно по сравнению с другими тканями. Это позволяет пренебречь потоками элемента в нервные ткани и обратно.

3. Темпы накопления ртути в цельном организме или его отдельных тканях практически совпадают, что позволяет ввести в модель обобщенную

камеру "прочих тканей", отражающую динамику ртути во всем организме, за исключением крови и почек.

4. Ртуть преимущественно выводится с мочой (50–70% общего выведения [178, 207]). Поскольку ультрафильтрат плазмы крови содержит незначительные количества ртути и отсутствует корреляция между скоростью фильтрации и количеством выводимой с мочой ртути, можно говорить о несущественном вкладе процессов фильтрации в общую экскрецию ртути с мочой. По мнению ряда авторов, содержание элемента в моче является показателем ее уровня в почках [166, 181]. Можно предполагать поэтому, что основным процессом почечной экскреции является канальцевая секреция, а накопление ртути в почках – определяющим этапом в процессе выведения ее из организма. Суточное выведение ртути с мочой должно коррелировать в этом случае с уровнем элемента в почках. Отсутствие линейности в этой зависимости может означать, что не вся ртуть, депонированная в почках, доступна процессу секреции. Этим вызвана необходимость выделения в почках двух камер, соответствующих двум возможным формам фиксации элемента в органе. Камера q_2 имитирует быстрообменивающуюся фракцию элемента, тесно связанную обменными процессами с жидкостями организма и кровью и определяющую выведение ртути с мочой. Камера q_3 соответствует менее подвижной фракции элемента (рис. 2.1).

5. Выведение ртути с калом может быть в равной мере обусловлено выведением этого элемента через печень с желчью и через стенки ЖКТ [227]. Основываясь на идентичности динамики содержания ртути в печени и других тканях, мы имитировали эти процессы константой переноса $K_{7,1}$ (см. рис. 2.1).

По результатам имитации выбранного нами режима затравки можно выделить две группы камер, соответствующих содержанию ртути в тканях. С одной стороны – это подвижная фракция элемента в почках (q_2). Эта ртуть находится в тесном обменном взаимодействии с кровью, а содержание элемента характеризуется периодичностью, полностью совпадающей с колебаниями его содержания в крови и определяемой недельным ритмом затравки. Примерно через семь-восемь недель опыта устанавливается стационарное состояние, при котором встречные потоки ртути взаимно компенсируются, а установившийся уровень определяется лишь количеством ртути, поступающей извне.

Иной характер накопления ртути наблюдается в камере q_3, имитирующей медленно обменную фракцию элемента в почках, и в камере "прочих тканей" (q_4). Здесь уровень ртути монотонно возрастает с постепенным изменением темпов этого процесса, стационарное состояние наступает несколько позднее (10–11 недель опыта). Поскольку в упомянутых камерах депонировано до 75% общего содержания элемента в организме, то время установления стационарного состояния в целостном организме также близко к 10–11 неделям.

На рис. 2.2 исходные данные эксперимента по содержанию ртути в крови, печени и почках на различные сроки опыта сопоставлены с расчетными значениями концентраций, полученным на модели. По нашим оценкам, показатель точности имитации в рассматриваемых случаях изменяется от 5% (общее содержание элемента в организме) до 25% (содержание

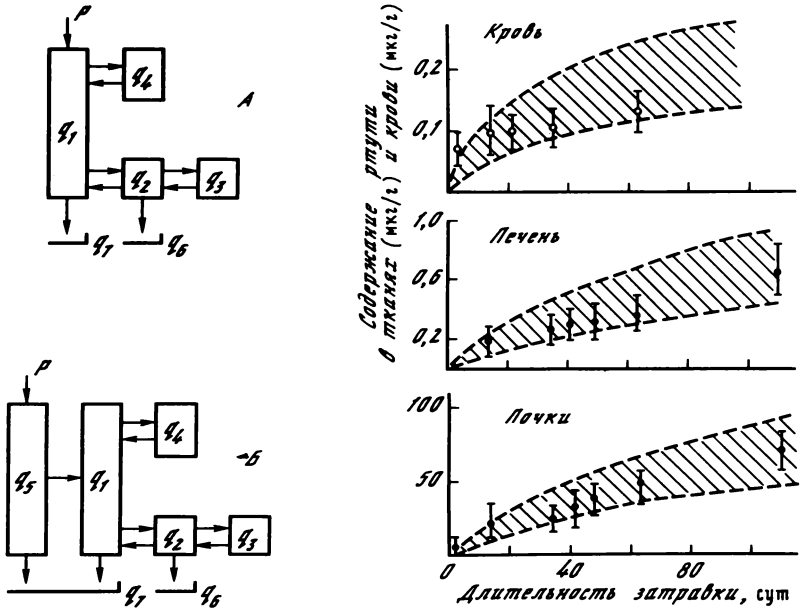


Рис. 2.1. Модель обмена ионной ртути и паров (*А*), органических соединений ртути (*Б*) и соответствующие системы уравнений

q_1 — ртуть, содержащаяся в крови и межклеточных жидкостях; q_2 и q_3 — ртуть в почках; , q_4 — в прочих тканях; q_5 — органическая форма ртути в цельном организме; q_6 и q_7 — количество элемента, выводимого с мочой и калом соответственно

A: $\dot{q}_1 = K_{1,2}q_2 + K_{1,4}q_4 - (K_{2,1} + K_{4,1} + K_{7,1})q_1 + P$; $\dot{q}_2 = K_{2,1}q_1 + K_{2,3}q_3 - (K_{1,2} + K_{3,2} + K_{6,2})q_2$; $\dot{q}_3 = K_{3,2}q_2 - K_{2,3}q_3$; $\dot{q}_4 = K_{4,1}q_1 - K_{1,4}q_4$; $\dot{q}_6 = K_{6,2}q_2$; $\dot{q}_7 = K_{7,1}q_1$.

$Б$: $\dot{q}_1 = K_{1,2}q_2 + K_{1,4}q_4 + K_{1,5}q_5 - (K_{2,1} + K_{4,1} + K_{7,1})q_1$; $\dot{q}_2 = K_{2,1}q_1 + K_{2,3}q_3 - (K_{1,2} + K_{3,2} + K_{6,2})q_2$; $\dot{q}_3 = K_{3,2}q_2 - K_{2,3}q_3$; $\dot{q}_4 = K_{4,1}q_1 - K_{1,4}q_4$; $\dot{q}_5 = P - (K_{1,5} + K_{7,5})q_5$; $\dot{q}_6 = K_{6,2}q_2$; $\dot{q}_7 = K_{7,1}q_1 + K_{7,5}q_5$.

Рис. 2.2. Содержание ртути в почках, печени и крови крыс при длительной затравке их сулемой [10]

Заштрихована 95%-ная вероятность модельного прогноза

в крови) со средним значением для всего исходного экспериментального материала равным 18%.

Проведенный анализ показал, что предлагаемая математическая модель с достаточной адекватностью имитирует обмен ртути в организмах грызунов при хроническом поступлении ее неорганических форм.

Поступление элементарных паров ртути. При моделировании поступления паров ртути в организм лабораторных крыс мы исходили из следующих основных закономерностей.

1. Высокая диффузионная способность паров металлической ртути и хорошая растворимость в липидах обеспечивает высокую степень их поглощения в альвеолярной области легких. Задержка вдыхаемого легкими элемента достигает 75–90% [71, 214]. Быстрое поступление ртути из легких в кровь [151] позволяет в дальнейшем не рассматривать последние

в качестве отдельного блока модели, а предполагать прямое поступление ртути в камеру крови.

2. Окисление ртути, поступающей в организм через легкие, до ионной формы происходит главным образом в эритроцитах крови [166]. Не исключено также участие в этих процессах и прочих тканей [71]. Период полувыведения ртути из почек и печени при ингаляции парами совпадает с $T_{1/2}$ для неорганических соединений. Это указывает на однотипность процессов захоронения в тканях [166, 239]. Поэтому характер распределения и выведения ртути у крыс практически не зависит от путей поступления и ее химической формы: бо́льшая часть элемента задерживается почками, остальная – равномерно распределяется по тканям [150, 191]. Можно предполагать, что физико-химическое состояние ртути в крови и жидкостях при поступлении в организм ее паров идентично состоянию ртути, поступающей в ионной форме при парентеральном введении. Отмеченное позволяет оставить неизменной структуру модели, сохранить близкие значения ее параметров.

3. Следует особо обсудить характер накопления ртути в мозге, не выделяемом нами в качестве отдельного блока модели. Многочисленными экспериментами показано [150, 194 и др.], что при вдыхании паров элементарной ртути количество ее, поступающее в мозг животных, почти в 10 раз превышает уровни, достигаемые в мозгу при парентеральном введении равной дозы ионной ртути. Выше отмечали, что с точки зрения общих потоков ртути можно пренебречь ее количеством, депонируемым в мозге. Однако учитывая неврологическую симптоматику ртутных интоксикаций подобное различие заслуживает особого внимания. В опытах "ин витро" было показано, что окисление элементарной ртути до ионного состояния в легких или крови требует определенного времени, превышающего время клиренса легких [194]. Следствием этого является наличие в крови, кроме ионной формы, элементарной ртути. Высокая способность к диффузии и высокая растворимость в жирах элементарной ртути может явиться причиной того, что эта форма быстрее проникает через клеточные мембраны, в том числе и через гематоэнцефалический барьер, чем ион ртути [71, 194]. Следует допустить также, что в крови и межклеточной жидкости имеют место обратные процессы восстановления ионной ртути до элементарного состояния [192, 205].

Таким образом, независимо от пути поступления и физико-химического состояния неорганических соединений ртути в крови и межклеточных жидкостях всегда присутствуют элементарная и ионная форма элемента. Относительная доля каждой из них несущественно влияет на депонирование ртути основными тканями. Это оправдывает применение основных параметров и общей структуры модели для имитации поступления к крысам паров ртути.

Проверка применимости модели была проведена нами, по данным Ротштейна и Хаеса [227]. Для наилучшего совпадения модельных расчетов с данными этих авторов потребовалась некоторая корректировка численных значений констант переноса (см. табл. 2.1).

1. Возросшие значения $K_{1,2}$ и $K_{2,1}$ отражают повышенную скорость обмена подвижной фракции ртути в почках (q_2). Однако при имитации тождественных режимов воздействия ионной ртути и ее паров количество

Таблица 2.1

Параметры моделей обмена ртути у лабораторных крыс, 1/сут

$K_{i,j}$	Ионная ртуть	Ртутные пары	Алкилртуть
$K_{1,2}$	0,15 ± 0,03	0,60 ± 0,11	0,15 ± 0,03
$K_{1,4}$	0,06 ± 0,03	0,06 ± 0,02	0,06 ± 0,03
$K_{2,1}$	3,70 ± 0,70	5,05 ± 0,78	3,70 ± 0,70
$K_{2,3}$	0,11 ± 0,04	0,14 ± 0,04	0,11 ± 0,04
$K_{4,1}$	1,36 ± 0,30	0,16 ± 0,26	1,36 ± 0,30
$K_{3,2}$	0,36 ± 0,07	0,29 ± 0,07	0,36 ± 0,07
$K_{6,2}$	0,11 ± 0,03	0,05 ± 0,02	0,11 ± 0,03
$K_{7,1}$	0,80 ± 0,15	1,42 ± 0,16	0,80 ± 0,15
$K_{1,5}$	–	–	0,014 ± 0,007
$K_{7,5}$	–	–	0,059 ± 0,0013

Примечание. Параметры модели обмена ионной ртути получены по собственным данным [10]; паров ртути – по данным Ротштейна и Хаеса [227]; органической ртути по собственным данным [13].

этой фракции практически одинаково. Возрастают примерно на 25% лишь медленно обменные формы этого элемента в почках. В прочих тканях организма задерживаются равные количества ртути. Вводимое нами увеличение интенсивности обмена в камере q_2 при поступлении паров является лишь формальным описанием реальных процессов задержки элемента почками и его экскреции из организма. Возможно, что причина этого заключается в упомянутой ранее более высокой подвижности в крови и тканях элементарной формы ртути.

2. При равных условиях общей экскреции из организма возрастает выведение ртути с калом. Это увеличение экскреции через ЖКТ, достигающее 75% общего выведения, отмечено многими авторами [71, 181, 191] и не находит удовлетворительного объяснения.

Проверка адекватности модели при поступлении паров элементарной ртути была проведена по экспериментальным данным Фукуда [179], не использованным при определении параметров. Шесть групп лабораторных крыс численностью от 4 до 20 животных в каждой подвергали воздействию парами элементарной ртути с концентрациями от 1 до 6 мг/м^3. Затравку проводили пять дней в неделю при ежедневной длительности воздействия от 1 до 6 ч. Длительность опыта от двух до четырех недель. В конце срока животных забивали для измерения содержания ртути в тканях.

В табл. 2.2 сравниваются расчетные концентрации ртути с данными Фукуда. Отметим, что результаты эксперимента и данные расчета подтверждают принятое предположение об идентичности распределения ртути в организме при поступлении паров элементарной ртути и ее ионной формы. Преимущественным органом депонирования являются почки, в которых задерживается около 50% общего содержания ртути в теле. Приводимые данные позволяют оценить адекватность модели, сравнивая отдельно каждый режим воздействия по критерию Фишера (F). Показано, что лишь в одном случае расчетная концентрация ртути в почках может быть принята

Таблица 2.2

Содержание ртути в тканях крыс при ингаляционной затравке парами, мкг/г (по данным Фукуда [179])

Концентрация в воздухе, мг/м³	Время затравки		Почки		F	Прочие ткани (в расчете на мышцы)		F
	ч/сут	неделя	опыт	расчет		опыт	расчет	
1,0	1,5	4	18,8 ± 0,8	19,5 ± 3,1	0,49	0,20 ± 0,07	0,13 ± 0,025	19,5
1,0	3,0	2	16,8 ± 1,0	15,2 ± 3,0	2,68	0,13 ± 0,04	0,15 ± 0,024	3,3
1,0	6,0	2	31,2 ± 0,6	30,4 ± 6,2	0,16	0,37 ± 0,03	0,30 ± 0,048	7,5
1,0	6,0	4	51,2 ± 0,9	49,0 ± 12,4	0,30	0,68 ± 0,05	0,53 ± 0,10	20,2
1,5	1,0	4	17,6 ± 0,4	12,4 ± 3,1	27,5	0,15 ± 0,09	0,13 ± 0,025	1,1
3,0	1,0	2	15,0 ± 0,9	15,2 ± 3,0	0,04	0,08 ± 0,04	0,15 ± 0,024	40,9
6,0	1,0	2	28,4 ± 0,8	30,4 ± 6,2	1,01	0,20 ± 0,06	0,30 ± 0,048	25,5
6,0	1,0	4	48,2 ± 0,4	49,4 ± 12,4	0,10	0,48 ± 0,05	0,53 ± 0,10	2,24
Показатель точности имитации			12%				42%	
Коэффициент корреляции			0,83				0,11	
Чувствительность к изменению режима			49%	49%		79%	47%	

Примечание. При расчете вес крыс принят равным 200 г, вес почек 2 г, объем легочной вентиляции 100 мл/мин, легочная абсорбция паров ртути 0,80.

отличной от эмпирической ($P < 0,05$). Для "прочих тканей" соответствие расчета и эксперимента наблюдается лишь в 50% случаев (см. табл. 2.2).

Окончательный вывод об адекватности модели следует делать, исходя из совокупности всех восьми режимов. Показатель точности имитации для почек составляет 12%, для "прочих тканей" – 40%. В соответствии с этим оказались и коэффициенты корреляции (для почек 0,83, для "прочих тканей" – 0,11). Такое несоответствие во втором случае, вероятно, можно объяснить тем, что в качестве эмпирических данных мы приняли концентрацию ртути в мышцах, в то время как камера "прочих тканей" предполагает содержание элемента во всех тканях организма, исключая кровь и почки. Неадекватность эмпирической выборки "прочих тканей" подтверждается и показателем чувствительности. Если для эмпирической и расчетной выборок концентраций ртути в почках этот показатель равен 49%, а для расчетных величин "прочих тканей" близок к этому, то оцененные нами, по данным Фукуда, для мышц концентрации элемента в "прочих тканях" имеют этот показатель существенно выше (79%).

Таким образом, предлагаемая модель обмена ртути, поступающей в организм крыс в виде паров через легкие, согласно экспериментальным данным Ротштейна и Хаеса, а также по данным Фукуда, дает удовлетворительный прогноз для широкого диапазона концентраций (от 0,01 до 6 мг/м³) при различных длительностях периода затравки и последующего разобщения. Для важнейшего при ртутной интоксикации органа (почки) получено наилучшее совпадение расчета и опыта, средний показатель точности имитации для всех камер равен 25 %.

Обмен органических соединений ртути. Оценивая экологическую значимость загрязнения природной среды токсическими элементами, необходимо особо отметить их способность образовывать органические соединения. Поскольку токсикокинетика подобных соединений в животном организме целиком определяется химическими и метаболическими свойствами органических молекул, то распределение по тканям и экскреция их из организма могут в значительной мере отличаться от обменных свойств неорганических форм. Это особенно относится к органическим соединениям ртути, которые подразделяют на две группы:

1. Арилртутные соединения характеризуются присутствием в их молекуле радикала ароматических углеводородов. Это, как правило, синтетические препараты, поступающие во внешнюю среду в результате производственной и сельскохозяйственной деятельности.

2. Алкилртутные соединения имеют в своем составе однозамещенный углеводородный радикал. Типичными соединениями этого рода являются метилртутные и диметилртутные, образующиеся в природных экосистемах в результате естественного процесса метилирования.

Отметим основные закономерности обмена алкилртутных соединений в животном организме.

1. Стабильность молекулы в сочетании с прочной фиксацией ее эритроцитами крови [215], приводит к высоким уровням и длительной циркуляции этих соединений в крови [71, 146]. Эритроциты – своеобразные токсикокинетические ловушки элемента, препятствующие его быстрой экскреции из организма. Скорость расщепления связи ртуть–углерод для соединений различного типа могут сильно отличаться. Так, большинство арилртутных соединений претерпевают в организме быстрое превращение в неорганическую ртуть, интересующие нас алкилртутные соединения с короткой цепью, прежде всего метилртуть, медленно метаболизируются и длительное время остаются в организме [71, 175]. Быстрый и свободный перенос метилртути током крови приводит к быстрому установлению равновесного состояния между содержанием ртути в отдельных тканях, обеспечивая практически равномерное распределение этих соединений в организме. Эти соображения позволяют рассматривать всю метилртуть, депонированную в организмах лабораторных крыс, в качестве кинетически однородного пула ртути, выведение которой пропорционально общему содержанию элемента в теле.

2. По мнению большинства авторов, центральная роль в процессах биотрансформации и выведения органической ртути принадлежит печени, которая активно захватывает ее из крови, частично метаболизируя и выводя с желчью [202]. Поступающие при этом в тонкий кишечник органические соединения ртути имеют высокую вероятность повторной абсорбции в кровь, так как, по данным ряда авторов, всасывание их из ЖКТ достигает 95% [71, 141, 215] в отличие от ее неорганических форм, всасывание которых не превышает 7–10% [71, 215]. Отметим также, что основным путем экскреции ртути при поступлении в организм ее органических соединений – выведение с калом, достигающее 90% общей экскреции [215].

3. Общая задержка ртути в организме определяется соотношением скоростей биотрансформации и выведения органической и неорганической форм. В случае метилртути биотрансформация играет важную роль, опреде-

ляя скорость экскреции. При этом неорганическая ртуть обнаруживается в выведениях и практически во всех тканях. Доля ее в общем содержании ртути в тканях и экскретах неизменно растет со временем, прошедшим с момента введения органического соединения [215]. С увеличением этого времени распределение ртути по органам все ближе приближается к распределению ионной ее формы [215].

Изложенное выше было учтено при формулировке модели обмена органических соединений ртути [13].

1. При поступлении метилртути в организме существует две формы ртути: органическая и неорганическая, образующаяся в результате биотрансформации.

2. Поведение органической ртути в организме может быть представлено в виде единого, кинетически однородного пула.

3. Закономерности распределения неорганической ртути по тканям остаются неизменными независимо от того, поступает ли она в организм извне или образуется в результате распада органической ртути. Это позволяет использовать кинетические параметры модели обмена неорганической ртути, определенные нами ранее.

Схема модели представлена на рис. 2.1. Камера q_5 соответствует органической ртути, содержащейся во всем организме. Количество ее снижается за счет экскреции ($K_{7,5}$) и биотрансформации ($K_{1,5}$). Образующаяся неорганическая ртуть поступает в кровь и распределяется по тканям. Остальные камеры модели и константы переноса соответствуют рассмотренной ранее модели обмена неорганической ртути. Экспериментальные данные для определения $K_{1,5}$ и $K_{7,5}$ были получены в опытах на крысах самцах. В качестве органического соединения ртути применяли этилмеркурхлорид (ЭМХ), меченный ртутью-203. Выбранный препарат принадлежит к алкилртутным соединениям с короткой цепью, являясь по своим химическим и метаболическим свойствам близким аналогом метилртути. С другой стороны, ЭМХ является действующим началом широко применяемого в сельском хозяйстве фунгицида (гранозан).

Животные первой группы получали однократно под кожу 1 мг ЭМХ, их забивали через 24 ч. Крысам второй группы вводили подкожно по 3,5 мг препарата и забивали их через 7 сут. Третьей группе в течение 18 дней вводили по 0,5 мг ЭМХ.

Установленная по этим данным скорость экскреции органической ртути $K_{7,5} = 0{,}059 \pm 0{,}0013$ 1/сут хорошо согласуется с определенной в опыте величиной суточной экскреции с мочой и калом, равной $5{,}1 \pm 0{,}21\%$ количества ртути, содержащейся в теле. Скорость биотрансформации органических соединений во внутренних средах организма в нашем случае равна $K_{1,5} = 0{,}014 \pm 0{,}0071$/сут (см. табл. 2.1).

Результаты определения общего количества ртути в организме животных, полученного в опыте при многократном введении ЭМХ, а также соответствующие расчетные величины, полученные при имитации этого режима введения, приведены на рис. 2.3. Немонотонный характер увеличения содержания элемента в организме животных обусловлен дополнительным введением ЭМХ на 3,- 5-, 8,- 10,- 15,- 17- и 18-е дни опыта. Заштрихованная площадь на рисунке соответствует 95% вероятности модельного прогноза.

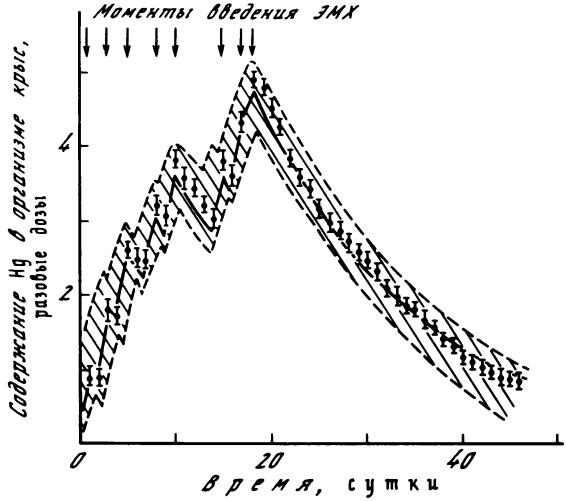


Рис. 2.3. Динамика накопления ртути у крыс при периодическом введении им ЭМХ [13]

Заштрихована 95%-ная вероятность прогноза. Стрелками отмечены моменты введения ЭМХ

Таким образом, нами рассмотрены математические модели обмена различных форм ртути у лабораторных крыс. Показано, что в условиях парентерального введения этих соединений, а также при ингаляционном поступлении паров ртути удается с достаточной адекватностью имитировать широкий круг возможных режимов поступления токсического элемента в животный организм.

2.2. Моделирование обмена свинца

Математическое описание процессов накопления остеотропных элементов, главным образом радиоактивных изотопов, в организме лабораторных животных и человека применяли многие авторы (см., например, [143, 154, 223 и др.]. Интерес к моделированию обмена этой группы элементов обусловлен как их токсикологической и экологической значимостью, так и особенностями метаболизма.

Токсикокинетика свинца и структура модели. Свинец – типичный остеотропный элемент, преимущественно и длительно депонируемый костными тканями. Именно длительное захоронение этого элемента в скелете побуждает многих исследователей к применению математических методов описания его токсикокинетики с целью прогнозирования возможных уровней.

Вместе с тем рассмотрение длительных процессов депонирования часто приводит к необходимости учета возможного непостоянства параметров модели во времени. Нелинейность токсикокинетики остеотропных элементов может быть связана с особенностями механизмов костного депонирования химических элементов и большей, чем в других тканях, постнатальной динамикой строения и функциональной активности кости [81,

143]. В результате аппозиционного роста кости токсический элемент, отложившийся на ее поверхности, постепенно все глубже "замуровывается" и становится все менее доступным для обратного транспорта из кости в кровь [81, 104]. Строго говоря, даже одна и та же кость не может рассматриваться как единая камера, поскольку одной из основных посылок камерного анализа является допущение мгновенного перемешивания поступающего в камеру вещества, что в костной ткани невозможно. Исследования, посвященные метаболизму радиоактивных изотопов в скелете позвоночных, свидетельствуют о том, что физико-химическому процессу диффузии в кровь доступна лишь та часть токсического элемента, которая находится на гаверсовых поверхностях, прилегающих к кровотоку [81, 143]. Между тем эта находящаяся в динамическом равновесии с кровью поверхностная часть общего скелетного пула не может отражать метаболические свойства всего элемента, депонированного в костной ткани. Кроме того, хроническое поступление остеотропных элементов в организм происходит на фоне продолжающегося роста скелета, что в экспериментах на лабораторных грызунах и у мелких животных из природных популяций практически неизбежно. По мере нарастания общего содержания этого элемента в кости все меньшая его доля способна покинуть камеру "скелет" за счет диффузии. С этих позиций токсический элемент в скелете следует представлять по меньшей мере как две последовательно соединенные камеры, из которых только первая имеет двухстороннее сообщение с камерой "кровь", а вторая является своеобразной ловушкой, т.е. постоянно накапливает элемент, в меньшей степени или совсем не возвращая его в предыдущую камеру или кровь.

Отметим еще одну причину нелинейности токсикокинетики остеотропного элемента, связанную с механизмом обратного перехода элемента в кровь. Речь идет о процессах резорбции костной ткани, происходящих главным образом в результате деятельности остеокластов и сопровождающихся как ростом, так и ремоделированием костной ткани, т.е. происходящим на протяжении всей жизни животных [81].

Таким образом, если имитировать свинец, содержащийся в скелете, в виде двух, упомянутых выше камер, то вторая из них, являющаяся токсикокинетической ловушкой, должна обеспечивать возможность частичного возврата элемента в кровь за счет отмеченных механизмов резорбции. Альтернативным способом моделирования было бы допущение единой камеры "скелет", но при непрерывно снижающейся скорости перехода элемента из этой камеры в кровь. При формальном равноправии обоих подходов к моделированию обмена остеотропных элементов выбор того или иного математического формализма целиком определяется симпатиями автора или постановкой исследования. Мы предпочли сохранить постоянство параметров модели [9]. В нашем варианте мы исходили из следующего (рис. 2.4).

1. Экспериментальные данные по динамике содержания свинца в крови позволяют предположить существование в организме единой камеры быстрого обмена q_1, включающей кровь и межклеточные жидкости. Содержание Pb в камере остается высоким даже через 24 ч после введения. Подобное явление соответствует тому, что в жидкостях организма лишь незначительная доля общего содержания свинца находится в виде низкомолеку-

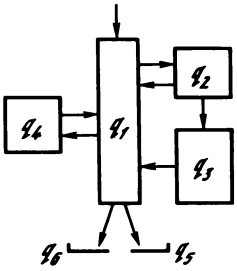


Рис. 2.4. Модель обмена свинца

q_1 — содержание элемента в крови и межклеточных жидкостях; q_2 и q_3 — свинец в скелете; q_4 — в прочих тканях организма; q_5 и q_6 — количество элемента, выводимого с мочой и калом, соответственно

$$\dot{q}_1 = K_{1,2}q_2 + K_{1,3}q_3 + K_{1,4}q_4 - (K_{2,1} + K_{4,1} + K_{5,1} + K_{6,1})q_1 + P;\ \dot{q}_2 = K_{2,1}q_1 - (K_{1,2} + K_{3,2})q_2;\ \dot{q}_3 = K_{3,2}q_2 - K_{1,3}q_3;\ \dot{q}_4 = K_{4,1}q_1 - K_{1,4}q_4;\ \dot{q}_5 = K_{5,1}q_1;\ q_6 = K_{6,1}q_1 .$$

лярных соединений, способных к быстрой диффузии в ткани (фосфорнокислые соли свинца, хлориды, комплексы с аминокислотами), а основная часть элемента в крови, вероятно, связана с эритроцитами [242].

2. Скелет в модели может быть представлен в виде двух кинетически отличающихся камер. В предыдущей главе мы подробно обосновали структуру потоков элемента, имитирующих накопление свинца. На основании токсикокинетического анализа выделена быстрообменная фракция q_2, которая находится в тесном взаимодействии с кровью и должна рассматриваться в качестве промежуточной стадии фиксации остеотропа в костной ткани. Вероятно, речь идет о первоначально слабой фиксации свинца органической составляющей скелета или поверхностями костных структур с последующим включением элемента в костный матрикс (например, в виде нерастворимого трехосновного фосфата). Этот процесс представлен коммуникацией $K_{3,2}$ и камерой q_3. Низкие скорости естественной резорбции кости могут объяснить медленный переход свинца в кровь (параметр $K_{1,3}$, см. табл. 1.2).

3. Поскольку в условиях хронического поступления свинца в организме животных до 90% этого элемента депонируется в костных тканях, то свинец прочих мягких тканей, включая мышцы, печень, почки и др., можно объединить в виде кинетически однородной фракции элемента (камера "прочих тканей" q_4).

4. Не выделяя в отдельную камеру органы экскреции (почки, печень), мы предположили, что выведение свинца с мочой и калом может быть имитировано соответствующими константами $K_{5,1}$ и $K_{6,1}$.

5. Экстраполяция полученных закономерностей на природные популяции животных предполагает учет не только разнообразных условий обитания популяций, влияющих на величину накапливаемых уровней, но и собственной гетерогенности популяционной выборки, определяющей вероятностный характер процессов обмена у животных в строго регламентированных условиях виварного эксперимента. Поэтому при определении параметров модели целесообразно ограничиваться материалом одного эксперимента или данными одного автора, поскольку в отмеченном выше смысле они носят частный характер. В качестве исходного экспериментального материала рассмотрены данные ряда публикаций [155, 161, 162, 211, 243], объединенных близкими условиями проведения опытов: лабораторные крысы обоего пола, стадное разведение, однократное внутривенное или внутрибрюшинное введение низких доз ацетата или азотнокислого свинца. Для использования этих данных необходим пересчет исходных

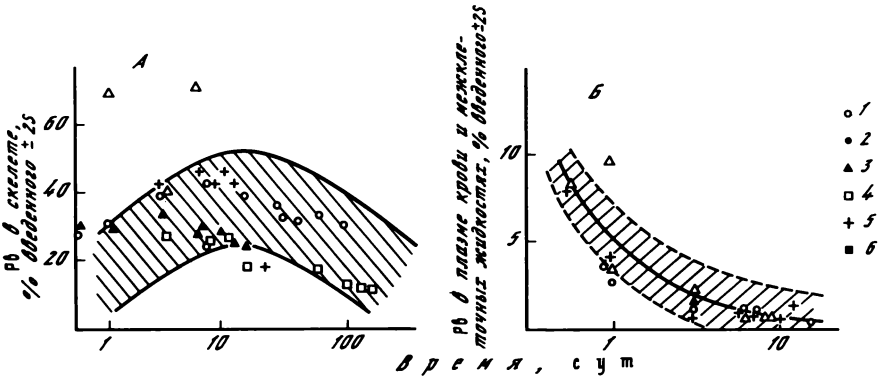


Рис. 2.5. Динамика содержания свинца в скелете (*А*) и крови (*Б*) крыс после однократного парентерального введения элемента

Заштрихована 95%-ная вероятность прогноза. Экспериментальные данные: 1 [154], 2 [155], 3 [161], 4 [243], 5 [162], 6 [211]

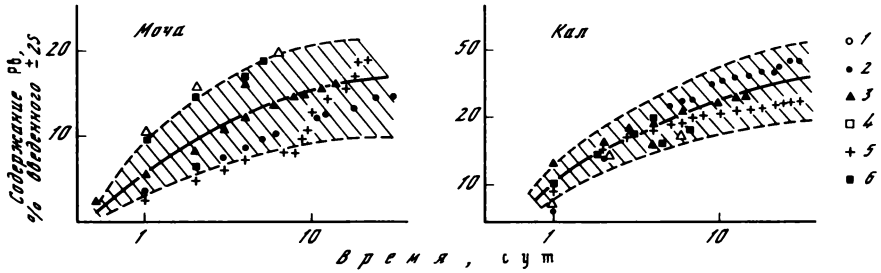


Рис. 2.6. Динамика выведения свинца с мочой и калом у крыс после однократного парентерального введения элемента.

Заштрихована 95%-ная вероятность прогноза. Экспериментальные данные: 1 [154], 2 [155], 3 [161], 4 [243], 5 [162], 6 [211]

величин, выраженных в концентрациях свинца, в процентах от введенного количества на ткань или орган. Мы исходили при этом из веса стандартной крысы и соответствующего веса отдельных органов [97].

Значения $K_{i,j}$, определенные раздельно по результатам каждого автора и по всей совокупности данных, обсуждались ранее (табл. 1.2).

Результаты имитации на модели однократного введения свинца крысам сопоставлены с исходными данными на рис. 2.5 и 2.6. Показатель точности имитации уровней свинца в анализируемых тканях и выделениях (с мочой и калом) варьирует от 30% (данные по скелету) до 70% (по крови). Эти показатели находятся в соответствии с вариабельностью исходных данных различных авторов. Так, экспериментальные данные по содержанию свинца в крови на первый и третий день после внутривенного введения имеют коэффициент вариации 62–65%. Аналогична вариабельность выведения свинца с мочой и калом. Наименьшим разбросом характеризуются уровни элемента в скелете. В этих условиях точность имитации, полученная по всей совокупности исходной информации и равная 50%, может быть признана

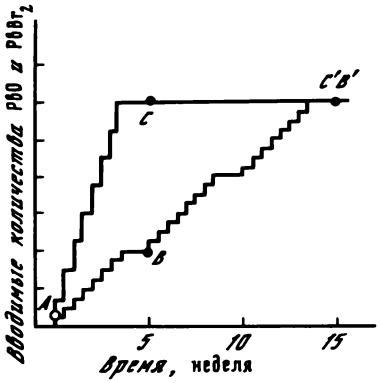


Рис. 2.7. Схема эксперимента Потта и Брокхауса по введению крысам соединений свинца [220]

удовлетворительной. Коэффициенты корреляции между опытными и расчетными значениями достаточно высоки (от 0,7 до 0,9).

Таким образом, модель адекватно отражает эмпирический материал по однократному парентеральному введению свинца крысам.

Мы придаем особое значение проверке адекватности модели в условиях длительного перорального и ингаляционного поступления свинца в организм животных – режимах, наиболее близких реальным условиям существования природных популяций. Проверку адекватности модели в этих условиях мы провели по опубликованным данным.

Экспериментальные данные Потта и Брокхауса [220]. Работа этих авторов охватывает широкий диапазон возможных вариантов поступления свинца в организм (вид соединения, пути поступления свинца, периодичность и дозы введения), выполнена на высоком методическом уровне и признана основополагающей в проблеме токсикокинетики свинца в животном организме.

Авторы на 235 лабораторных крысах исследовали распределение свинца, вводимого в виде хорошо растворимого соединения ($PbBr_2$) и соединения с ограниченной растворимостью (PbO). В различной дозировке (однократно по 0,5 или 1,5 мг свинца) животные получали элемент перорально, интратрахеально или внутривенно. Рассмотрено несколько режимов воздействия: в течение 5 или 16 недель опыта крысы получали 8 или 24 инъекции; рассмотрен также 11-недельный режим разобщения. Всего исследовано 22 различных режима. Схема опыта Потта и Брокхауса представлена на рис. 2.7.

По данным ряда авторов, легочная абсорбция соединений свинца составляет от 20 до 50% количества элемента, ингалированного через легкие [37, 199 и др.]. При интратрахеальном введении, применяемом Поттом и Брокхаусом, количество элемента, поступающего в кровь, определяется двумя процессами: элиминацией за счет реснитчатого эпителия из легких наружу и всасыванием в кровь. Сопоставление уровней свинца в организме крыс после внутривенного и интратрахеального введения позволяет авторам говорить о преимуществе второго механизма поступления элемента через легкие.

Подобное сравнение с внутривенным введением позволяет оценить величину абсорбции из ЖКТ при пероральном поступлении $PbBr_2$ и PbO. В первом случае эта величина равна 5,4 (разброс от 5,0 до 6,5), для второго – 3,9% (от 2,3 до 6,0).

Содержание свинца в скелете, полученное в результате расчета, и статистическая оценка прогноза для каждого из режимов представлены в табл. 2.3. В большинстве случаев (19 режимов из 22 исследованных) различие между экспериментом и прогнозом следует признать несущественным

Таблица 2.3

Экспериментальные данные Потта и Брокхауса и результаты расчета этих режимов на модели обмена свинца [220]

Режим опыта по рис. 2.7.	Вид введения	Содержание Pb в скелете, % введенного		Критерий F
		по расчету	по эксперименту	
		Введение $PbBr_2$		
A–B	и.т.	38,7 ± 8,00	41,2 ± 2,40	0,47
A–B′	”	32,1 ± 8,90	31,9 ± 2,91	0,03
A–B	в.в.	38,7 ± 8,00	41,76 ± 4,20	0,68
A–B′	”	32,1 ± 8,90	33,53 ± 1,40	0,13
A–B	п.о.	1,48 ± 0,31	0,95 ± 0,55	9,32
A–B′	”	1,25 ± 0,35	1,56 ± 0,66	2,84
A–C	в.в.	37,70 ± 7,90	36,70 ± 2,30	0,10
A–C′	”	26,00 ± 9,20	30,70 ± 0,67	1,78
A–C	п.о.	1,46 ± 0,31	1,03 ± 0,41	9,15
A–C′	”	0,98 ± 0,36	1,76 ± 0,53	22,50
		Введение окиси свинца		
A–B	в.в.	38,71 ± 7,99	34,65 ± 2,27	1,24
A–B′	”	32,10 ± 8,91	28,08 ± 1,26	1,22
A–B	и.т.	38,71 ± 7,99	38,87 ± 1,59	0,02
A–B′	”	32,10 ± 8,91	27,16 ± 1,19	2,39
A–B	п.о.	2,09 ± 0,43	1,76 ± 0,75	2,11
A–B′	”	1,73 ± 0,43	1,40 ± 0,50	3,31
A–C	в.в.	37,75 ± 7,87	30,75 ± 1,85	5,33
A–C′	”	25,37 ± 9,25	33,39 ± 1,52	5,85
A–C	и.т.	37,75 ± 7,87	33,12 ± 1,25	2,01
A–C′	”	25,37 ± 9,25	31,91 ± 2,19	3,37
A–C	п.о.	2,03 ± 0,42	1,62 ± 0,82	3,33
A–C′	”	1,37 ± 0,50	2,17 ± 1,17	6,99

Примечание: в.в. – внутривенное введение; и.т. – интратрахеальное; п.о. – пероральное.

при уровне доверительной вероятности $P = 0{,}99$ и более. В двух вариантах различия несущественны при уровне значимости $P = 0{,}9$, лишь для режима $A–C'$ при пероральной затравке бромистым свинцом различие достоверно. Трудно говорить о причине подобного несоответствия, однако отметим, что соответствующие экспериментальные данные, по которым проведено сравнение, противоречат общей закономерности, согласно которой уровень свинца в скелете после периода разобщения, длившегося 11 недель, должен быть ниже, чем в момент прекращения затравки (ср. режим пероральной затравки $A–C$ и $A–C'$ по табл. 2.3).

Показатель точности имитации для режимов воздействия окиси свинца оказался равным 21%, для $PbBr_2$ эта величина – 26%. Коэффициент корреляции между расчетными значениями содержания свинца в скелете и опытными данными для обоих соединений имеют значение 0,96 и 0,90, соответственно. Отметим также полное совпадение коэффициентов чувствительности (19%) по отношению ко всем исследованным режимам воздействия.

Проведенное сравнение опытных данных, полученных в условиях повторяющихся внутривенных, интратрахеальных и пероральных поступлений свинца крысам, с результатами имитации соответствующих режимов на модели позволяет рассматривать последнюю в качестве адекватного описания процессов обмена этого элемента в животном организме.

2.3. Моделирование обмена цинка

Отметим, что токсичность цинка проявляется при концентрациях, значительно превышающих его нормальное содержание в природной среде. При низких физиологических уровнях этот элемент играет роль важнейшего микроэлемента, входящего в состав тканей всех животных организмов и человека и участвующего во всех важнейших типах обмена (белковом, липидном, углеводородном и т.д.). Это обстоятельство усложняет задачу моделирования, обусловливая необходимость учета его обмена в большинстве тканей и органов, увеличивая тем самым размерность модели.

Известно несколько попыток математического моделирования обмена цинка в животном организме [208, 235]. Нами совместно с Б.В. Поповым рассмотрена подробная модель обмена цинка-65 у лабораторных крыс с выделением в виде отдельных блоков модели двенадцати органов и тканей [103, 105].

Особенности обмена цинка и структура модели. В качестве исходного материала мы использовали экспериментальные данные ряда авторов [3, 130, 183, 187, 217, 228, 229, 235], объединенные единой постановкой опыта (внутривенное введение цинка-65) на лабораторных крысах обоего пола. При обосновании модели были учтены следующие особенности обмена цинка:

1. В качестве основополагающих данных по динамике содержания цинка в крови и межклеточных жидкостях (центральная камера q_1) были приняты результаты Гильберта и Тейлора [183], подробно исследовавших в течение 450 ч уровень цинка-65 после однократного внутривенного введения.

2. В результате предварительного анализа было установлено, что обмен цинка в ряде органов после однократного введения адекватно описывается однокамерным вариантом модели. Различный вид экспериментальных зависимостей динамики элемента во времени в почках q_5, мышцах q_6, шкурке q_7 и гонадах q_8 обусловливает отличающиеся значения констант переноса, имитирующих процессы обмена цинка этих органов с кровью.

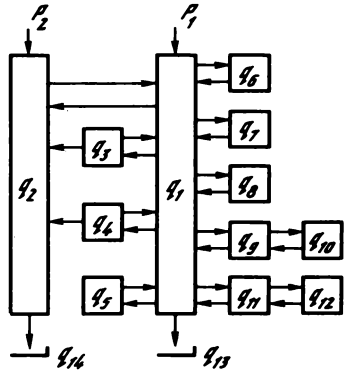
3. При моделировании обмена элемента в печени q_3 и поджелудочной железе q_4 имитировали поступление цинка с желчью $K_{2,3}$ и панкреатическим секретом $K_{2,4}$. Для оценки значения этих $K_{i,j}$ мы использовали данные Гунасекеры с соавт. [187] и Берроумена с соавт. [148].

4. Большая часть цинка после внутривенной инъекции выделяется через ЖКТ. В течение 25 сут экскретируется до 70% введенной дозы [148]. Данные по содержанию цинка в ЖКТ и экскреции его с калом позволили оценить значения параметра $K_{14,2}$.

5. Выделение цинка с мочой составляет лишь незначительную долю общей экскреции. Определение параметра $K_{13,1}$ возможно по данным о содержании стабильного цинка во внеклеточных жидкостях и по количеству элемента, выводимого с мочой за сутки [153, 173].

Рис. 2.8. Модель обмена цинка у крыс

q_1 – содержание цинка в крови и межклеточных жидкостях; q_2 – в ЖКТ; q_3 – в печени; q_4 – в поджелудочной железе; q_5 – в почках; q_6 – в мышцах; q_7 – в шкурке; q_8 – в гонадах; q_9 и q_{10} – в скелете; q_{11} и q_{12} – в прочих тканях организма; q_{13} и q_{14} – выведение с мочой и калом, соответственно



$$\dot{q}_1 = \sum_{j=2}^{11} K_{1,j}\, q_j - q_1 \sum_{i=2}^{13} K_{i,1} + P_1;$$

$$i \neq 10, 12;\ j \neq 10;$$

$$\dot{q}_2 = \sum_{j=1}^{4} K_{2,j}\, q_j - (K_{1,2} + K_{14,2})\, q_2 + P_2;\ j = 2;$$

$$\dot{q}_i = K_{i,1} q_1 - (K_{1,i} + K_{2,i})\, q_i;\ i = 3,4;$$

$$\dot{q}_j = K_{j,1} q_1 - K_{1,j} q_j;\ j = \overline{5,8};\quad \dot{q}_l = K_{l,1} q_1 - (K_{1,l} + K_{l+1,l})\, q_l + K_{l,l+1} q_{l+1};\ l = 9,11;$$

$$q_{l+1} = K_{l+1,l}\, q_l - K_{l,l+1}\, q_{l+1};\ l = 9,11;\qquad \dot{q}_m = K_{m,m-12}\, q_{m-12};\ m = 13,14;$$

6. При моделировании обмена цинка в скелете однокамерный вариант не обеспечивал адекватного описания экспериментальных данных. Подобно свинцу, исходная структура двухкамерной модели включала все варианты потоков элемента. В результате определения численных значений параметров было обнаружено, что $K_{10,1}$ и $K_{1,10}$ близки к нулю. Таким образом, процессам обмена цинка в скелете соответствует вариант двухкамерной модели $(q_9 + q_{10})$ с последовательным соединением камер (рис. 2.8).

7. Блок модели "прочие ткани" введен для соблюдения условий баланса элемента. Он объединяет цинк, депонированный во всех остальных тканях организма, включая элемент, сорбированный эритроцитами, не выделенными в отдельную камеру. В качестве эмпирических данных для "прочих тканей" приняли разницу между введенной дозой цинка и суммой его содержания во всех камерах модели, включая выведение с мочой и калом. Как и для скелета, адекватное описание удалось получить при двухкамерном варианте с последовательно соединенными камерами $(q_{11} + q_{12})$.

Таким образом, общая картина обмена цинка в животном организме с учетом путей поступления и экскреции этого элемента может быть представлена структурной схемой (рис. 2.8). Поступающий в ЖКТ q_2 цинк всасывается через слизистую кишечника в кровь и межклеточные жидкости организма q_1. Из крови основная масса всосавшегося цинка быстро поглощается печенью q_3, поджелудочной железой q_4, почками q_5. Эти органы частично выводят поступивший цинк с желчью, поджелудочным секретом, мочой и калом, а оставшийся элемент активно обменивается с цинком плазмы крови, поступает в мышцы q_6, кожные покровы q_7, гонады q_8, скелет $q_9 + q_{10}$ и прочие ткани $q_{11} + q_{12}$, которые характеризуются более медленным обменом. Значения констант переноса модели обмена цинка приведены в табл. 2.4.

Расчетное содержание цинка в камерах модели при имитации однократ-

Таблица 2.4

Константы переноса модели обмена цинка, 1/сут

$K_{i,j}$	1/сут	K	1/сут
$K_{1,2}$	1,75 ± 1,05	$K_{2,1}$	3,62 ± 1,32
$K_{2,3}$	0,113 ± 0,015	$K_{3,1}$	8,54 ± 0,68
$K_{1,3}$	1,91 ± 0,30	$K_{2,4}$	3,23 ± 0,45
$K_{1,4}$	1,17 ± 0,16	$K_{4,1}$	1,64 ± 0,11
$K_{1,5}$	5,30 ± 1,53	$K_{5,1}$	1,97 ± 0,33
$K_{1,6}$	0,186 ± 0,046	$K_{6,1}$	2,36 ± 0,34
$K_{1,7}$	0,057 ± 0,057	$K_{7,1}$	0,54 ± 0,23
$K_{1,8}$	4,75 ± 1,57	$K_{8,1}$	1,88 ± 0,30
$K_{1,9}$	0,61 ± 0,094	$K_{9,1}$	4,13 ± 0,23
$K_{9,10}$	0,017 ± 0,030	$K_{10,9}$	0,09 ± 0,02
$K_{1,11}$	90,20 ± 63,2	$K_{11,1}$	248,70 ± 135,5
$K_{11,12}$	0,165 ± 0,082	$K_{12,11}$	1,01 ± 0,22
$K_{14,2}$	1,52 ± 0,15	$K_{13,1}$	0,07 ± 0,01

Таблица 2.5

Содержание цинка в органах и тканях крыс, выраженное через долю его содержания во внеклеточных жидкостях и плазме крови. Расчет и данные авторов [77, 156, 173, 183, 218]

Номер камеры	Орган или ткань	Эксперимент	Расчет
1	Внеклеточные жидкости, плазма крови	1	1
2	ЖКТ	–	6,95
3	Печень	1,40 – 3,94	4,25
4	Поджелудочная железа	0,12 – 1,32	0,37
5	Почки	0,32 – 0,86	0,37
6	Мышцы	14,7 – 20,0	12,7
7	Шкурка	8,5 – 12,9	9,47
8	Гонады	1,29 – 1,72	0,40
9 + 10	Скелет	21,2 – 55,6	42,0
11 + 12	Прочие ткани	13,1 – 19,3	19,7

ного парентерального введения сопоставлены с соответствующими опытными данными [3, 188, 183, 217, 229], использованными при определении параметров (рис. 2.9). Аналогичная проверка адекватности модели для содержания цинка в цельном организме крыс проведена по собственным и опубликованным данным [144, 163, 183]. Точность имитации, оцененная по этим данным, близка к 10%.

Для проверки адекватности модели при условии перорального поступления цинка был поставлен опыт по однократному введению цинка-65 в желудок крыс. В течение десяти суток регистрировали количество изотопа, выводимого с мочой и калом, а также общую радиоактивность тела животных [103]. Результаты опыта представлены на рис. 2.10. Там же приведены

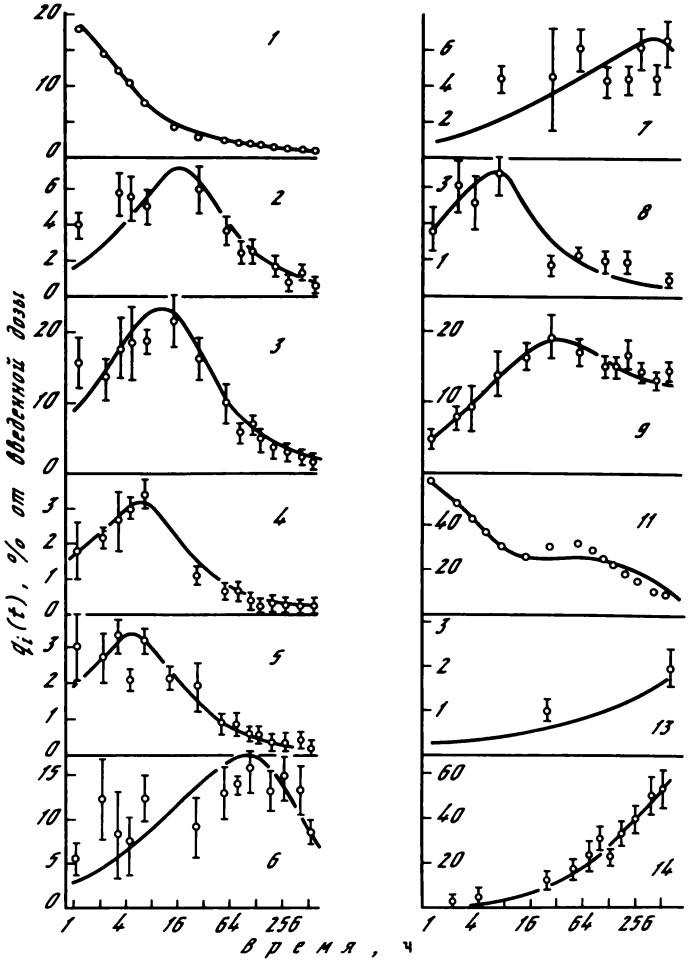


Рис. 2.9. Сравнение расчетного содержания цинка в тканях крыс с экспериментальными данными при однократном введении элемента. Данные: [3], [130], [183], [187], [208], [217], [229], [235]. Цифры соответствуют номерам камер модели на рис. 2.8

данные Фюрхнера и Рихмонда, измерявших содержание цинка у крыс после однократного парентерального введения изотопа [180]. Точность имитации в рассматриваемых случаях равна 25 %.

Имитация хронического поступления цинка позволила установить, что стационарное состояние в большинстве камер наступает через 100–150 суток после начала затравки. В медленно обменной части скелета q_{10} это состояние достигается через 300 дней. Эти оценки хорошо согласуются с данными Баллоу и Томпсона [147]. В эксперименте по содержанию крыс на диете, содержащей цинк-65, показано, что равновесные концентрации элемента во всех изучаемых органах, исключая костную ткань и шкурку, достигались не позднее 200 сут. Были сопоставлены данные этих авторов с результатами имитации режима постоянного поступления цинка. Точность

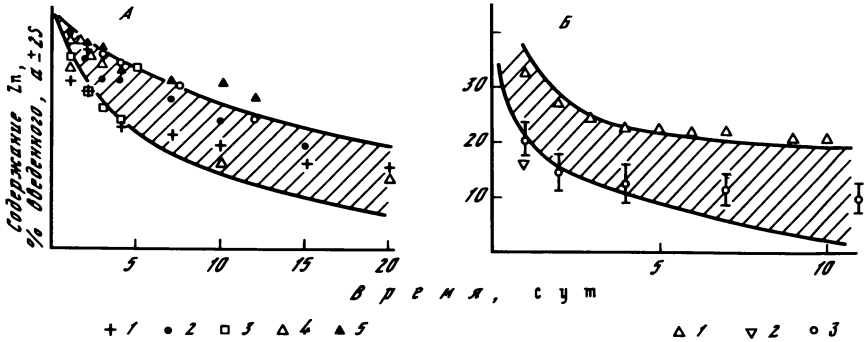


Рис. 2.10. Динамика содержания цинка у крыс после однократного внутривенного (*А*) и перорального введения (*Б*). Заштрихована 95%-ная вероятность прогноза. Данные: *1* [130], *2* [183], *3* [208], *4* [147], *5* [164] (рис. *А*) и *1* [180], *2* [153], *3* – собственные данные (рис. *Б*)

имитации, оцененная на 45 и 101 сутки, достаточно велика (соответственно 17 и 9%).

Встает вопрос, в какой мере полученные для цинка-65 параметры обмена отражают хроническое поступление стабильного элемента. Мы сопоставили стационарные уровни цинка у крыс, приводимые различными авторами, с расчетными оценками этих величин. Для расчета на модели стационарных фондов элемента в отдельных камерах необходимо знать величину суточного поступления цинка. Величина эта достаточно неопределенная, зависящая от условий виварийного содержания животных, поэтому различная у разных авторов. Мы выразили стационарные концентрации цинка в относительных единицах (долях от содержания элемента во внеклеточных жидкостях и плазме крови, т.е. в камере q_1).

Данные ряда авторов в относительных единицах сравниваются со стационарными содержаниями элемента в камерах модели (табл. 2.5). Наибольшее расхождение наблюдается для гонад. Близки к эмпирическим значениям оценки в основных депо цинка в организме (печень, почки, мышцы, скелет). Средняя точность имитации по всем приведенным в таблице данным составляет 42%.

Проведенное сопоставление расчетных уровней цинка с экспериментальными для большинства органов свидетельствует о том, что математическая модель, параметры которой определены по данным однократного внутривенного введения, отражает основные закономерности обмена этого элемента в условиях постоянного поступления в организм.

Таким образом, на примере ртути, свинца и цинка рассмотрен общий методический подход к математическому моделированию обмена типичных техногенных элементов в организмах лабораторных крыс. Параметры моделей определяются по экспериментальным данным, полученным в идентичных условиях содержания животных и при строгом дозировании уровней токсического воздействия. Модели отражают организменный уровень обмена элементов и могут рассматриваться в качестве основы последующих оценок накопления и токсического действия загрязнителей на природные популяции мелких млекопитающих.

3. ПРОБЛЕМЫ ЭКСТРАПОЛЯЦИИ ТОКСИКОКИНЕТИЧЕСКИХ И ТОКСИКОДИНАМИЧЕСКИХ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ ВОЗДЕЙСТВИЯ ТОКСИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ С ОРГАНИЗМЕННОГО УРОВНЯ НА ПОПУЛЯЦИОННЫЙ

История токсикологических исследований действия большинства токсических элементов на животный организм насчитывает сотни лет. Общая картина распределения элементов по тканям, возникновения патологических изменений, а также патогенез отравлений в значительной мере установлены. Мы не ставили целью подробное изложение всех сторон токсического действия изучаемых элементов на млекопитающих. По этим вопросам есть исчерпывающие обзоры [37, 71, 76 и др.]. Для нас существенным является, то, что практически вся токсикологическая информация получена в лабораторных условиях и для лабораторных животных (главным образом на мышах и крысах), которые могут рассматриваться лишь в качестве модели для грызунов из природных популяций. Задачу экстраполяции токсикологических данных на природные объекты естественно подразделить на два этапа:

– перенос токсикокинетических закономерностей, т.е. процессов поступления, распределения, накопления и выведения элементов;

– экстраполяция соответствующих токсикодинамических характеристик, выраженных в виде разнообразных биохимических, функциональных или иных типичных для данного вида интоксикации проявлений токсического действия.

3.1. Экстраполяция токсикокинетических параметров на лабораторных мышей и полевок

Рассмотренные выше математические модели обмена разработаны нами по данным для лабораторных крыс. Выбор объекта обусловлен размерами животных, позволяющими в полной мере использовать аналитические методики измерения низких концентраций элементов в органах и тканях в различные сроки после их поступления в организм.

Встает вопрос о правомерности прямого переноса полученных параметров на животных меньших размеров (мыши, полевки). В то же время не существует законченной теории экстраполяции разнообразных физиологических, биохимических и прочих показателей для животных, принадлежащих различным систематическим группам. Однако аналогичность микроэлементного состава тканей млекопитающих, сходство молекулярного веса, физико-химических свойств и комплексообразующих способностей большинства молекулярных структур организмов (главным образом за счет тиоловых групп молекул) свидетельствуют о принципиальной тождественности элементарных процессов обмена, которые ответственны за депонирование и обмен токсических элементов. Интенсивность подобных процессов, по мнению большинства авторов, должна коррелировать с уровнем общего или энергетического обмена у животных различного вида [120]. У теплокровных интенсивность обменных процессов тесно связана с необходимостью поддержания постоянства температуры тела (свыше 80 % об-

щих энергетических затрат) и в меньшей степени с затратами на подвижность животных. Показано, что с уменьшением размеров за счет увеличения поверхности тела, приходящегося на единицу массы (удельная поверхность), возрастает интенсивность обменных процессов (см., например, [120]). Иными словами, достаточно тесная корреляция между показателями общего или энергетического обмена с массой или поверхностью тела должна быть справедлива и для интенсивности обмена токсических элементов.

Поскольку константы переноса моделей имитируют интенсивность этих процессов, то приводимое правило позволяет оценить значения параметров для других животных, в частности для мышей и полевок.

Основываясь на теории биологического подобия, Вейс с соавт. [245] сформулировал корреляционную связь между физиологическими параметрами y и массой тела животных W: $y = a(W)^b$, где a и b некоторые параметры.

В рамках применяемого нами камерного анализа рассмотрим фрагмент модели, состоящий из элемента, содержащегося в камерах крови $q_К$ и тканей $q_Т$. Поток из крови в ткань $P_{Т,К} = K_{Т,К} q_К$ и пропорционален кровотоку R, который в свою очередь, согласно теории биологического подобия пропорционален массе тела $R \sim W^{0,75}$. Поскольку $q_К$ также пропорционально массе крови и, следовательно, массе тела $q_К \sim W$, то $K_{Т,К} \sim W^{-0,25}$.

Можно предположить, что встречный поток элемента из тканей в кровь $P_{К,Т} = K_{К,Т} q_Т$ контролируется ферментативной активностью соответствующих тканей, которая тоже коррелирует с массой организма $P_{К,Т} \sim W^{0,73}$. В соответствии с этим $K_{К,Т} \sim W^{-0,27}$.

Обоснованность подобных оценок подтверждается прямыми данными Вейса и соавт., согласно которым интенсивность экскреции химических элементов с мочой, может быть описана таким же соотношением с $b = -0,18$ [245]. Е.Ф.Адольф [142] в результате подобного же анализа своих и литературных данных приводит значение b для многих метаболических процессов равным от 0,11 до 0,31 в широком диапазоне массы тела животных различного вида.

В обсуждаемой проблеме нас интересует экстраполяция от лабораторных крыс к мышам или полевкам. Принимая для этих животных массу тела, равной соответственно 200 и 20 г, были проанализированы свыше 20 разнообразных функциональных, биохимических и гистологических показателей с целью оценки экстраполяционного параметра b. Этот показатель изменяется в пределах от –0,026 до –0,623 со средним значением –0,22.

Приведенные соображения позволяют провести коррекцию значений констант моделей, определенных ранее для крыс, с целью описания обмена токсических элементов в организмах мышей и полевок (табл. 3.1–3.3).

Ранее нами предложены модели обмена свинца и ртути в организме людей [17, 20, 25]. При неизменной структуре модели константы переноса были определены независимо в результате токсикокинетического анализа литературных и собственных данных по обмену этих элементов. На рис. 3.1 представлены значения $K_{i,j}$ моделей обмена свинца у полевок, лаборатор-

Таблица 3.1

Константы переноса моделей обмена ртути у полевок, 1/сут

$K_{i,j}$	Неорганические соединения ртути	Пары элементарной ртути	Органические соединения ртути
$K_{1,2}$	0,26 ± 0,05	1,07 ± 0,20	0,26 ± 0,05
$K_{1,4}$	0,11 ± 0,055	0,11 ± 0,04	0,11 ± 0,04
$K_{1,5}$	–	–	0,025 ± 0,012
$K_{2,1}$	6,58 ± 1,24	8,98 ± 1,42	6,58 ± 1,24
$K_{2,3}$	0,19 ± 0,07	0,25 ± 0,07	0,19 ± 0,07
$K_{3,2}$	0,64 ± 0,12	0,51 ± 0,12	0,64 ± 0,12
$K_{4,1}$	2,42 ± 0,53	2,06 ± 0,46	2,42 ± 0,53
$K_{7,1}$	1,42 ± 0,19	2,52 ± 0,28	1,42 ± 0,19
$K_{6,2}$	0,19 ± 0,05	0,089 ± 0,035	0,19 ± 0,05
$K_{7,5}$	–	–	0,11 ± 0,004

Таблица 3.2

Константы переноса модели обмена цинка у полевок, 1/сут

$K_{i,j}$	$K_{i,j} \pm s_K$	$K_{i,j}$	$K_{i,j} \pm s_K$	$K_{i,j}$	$K_{i,j} \pm s_K$
$K_{1,2}$	3,11 ± 1,87	$K_{6,1}$	4,19 ± 0,60	$K_{11,12}$	0,29 ± 0,14
$K_{1,3}$	3,39 ± 0,16	$K_{8,1}$	3,34 ± 0,53	$K_{2,1}$	6,44 ± 2,35
$K_{1,5}$	9,42 ± 2,72	$K_{10,9}$	0,051 ± 0,011	$K_{3,1}$	15,18 ± 1,21
$K_{1,7}$	0,10 ± 0,10	$K_{12,11}$	1,79 ± 0,39	$K_{5,1}$	3,50 ± 0,58
$K_{1,9}$	1,08 ± 0,16	$K_{2,3}$	0,20 ± 0,026	$K_{7,1}$	0,96 ± 0,41
$K_{1,11}$	160,40 ± 44,3	$K_{1,4}$	2,08 ± 0,28	$K_{9,1}$	7,34 ± 0,41
$K_{14,2}$	2,70 ± 0,27	$K_{1,6}$	0,33 ± 0,08	$K_{11,1}$	442,20 ± 240,0
$K_{2,4}$	5,74 ± 0,80	$K_{1,8}$	8,44 ± 0,52	$K_{13,1}$	0,124 ± 0,018
$K_{4,1}$	2,92 ± 0,19	$K_{9,10}$	0,03 ± 0,05		

Таблица 3.3

Константы переноса модели обмена свинца у полевок, 1/сут

$K_{i,j}$	$K_{i,j} \pm s_K$	$K_{i,j}$	$K_{i,j} \pm s_K$	$K_{i,j}$	$K_{i,j} \pm s_K$
$K_{1,2}$	0,62 ± 0,10	$K_{5,1}$	1,07 ± 0,25	$K_{4,1}$	17,75 ± 6,50
$K_{1,3}$	0,028±0,0035	$K_{1,4}$	1,81 ± 0,23	$K_{6,1}$	2,81 ± 0,90
$K_{3,2}$	0,39 ± 0,12	$K_{2,1}$	6,99 ± 3,20		

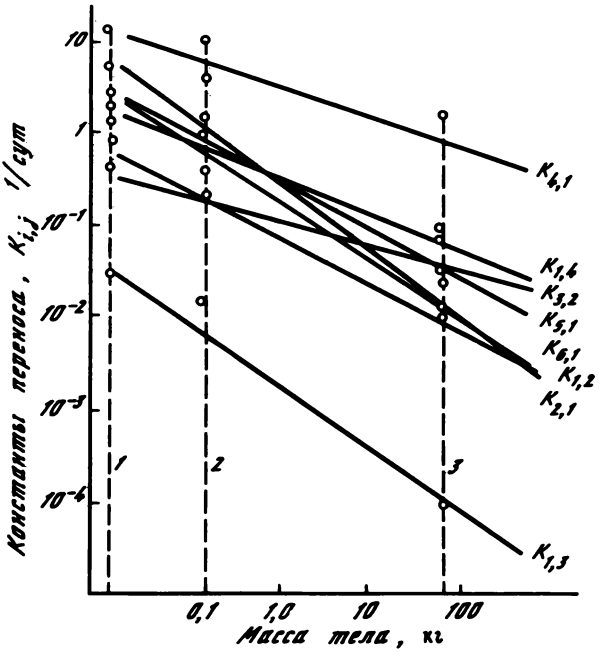


Рис. 3.1. Постоянные переноса $K_{i,j}$ модели обмена свинца для лабораторных животных различной массы и человека

1 – мышь (полевка); *2* – крыса; *3* – человек

ных крыс и человека. Общая тенденция в этом ряду к снижению численных величин констант переноса с увеличением массы организмов удовлетворительно соответствует установленной зависимости $K_{i,j} \sim W^{-0,25}$.

Проверка адекватности подобной экстраполяции для мелких грызунов из природных популяций будет проведена ниже.

Сравнительные эксперименты по однократному введению токсических элементов. Совместно с А.В.Баженовым мы сочли необходимым поставить ряд сравнительных экспериментов с целью решения следующих задач:

– в рамках единого опыта (равные дозы и пути введения, единая измерительная аппаратура, идентичные условия содержания животных) после однократного введения цинка-65 и стронция-90 проследить по дням задержку изотопов у лабораторных животных и мелких грызунов из природных популяций;

– провести анализ вариабельности полученных результатов;

– проверить адекватность предложенных моделей при имитации однократного введения токсического элемента.

Введение цинка-65. Этому и последующим опытам для всех групп животных предшествовал 10–20-дневный подготовительный период, в течение которого животные привыкали к клеточному содержанию и рационам. В эксперименте участвовало две группы животных: белые лабораторные мыши и красные полевки. Всем группам однократно вводили раствор хлористого цинка-65. Ежедневно измеряли внешнее гамма-излучение от живот-

Таблица 3.4

Содержание цинка-65 в организмах животных после его парентерального введения ($a \pm s_a$), доля введенного

Время, сут.	Красная полевка, $n = 10$	Лабораторная мышь, $n = 7$	Расчет по модели: $n = 25$*	Критерий F	
				мышь	полевка
1,0	0,85 ± 0,14	0,90 ± 0,10	0,81 ± 0,04	1,36	2,03
2,0	0,83 ± 0,10	0,80 ± 0,10	0,72 ± 0,04	1,10	3,22
3,0	0,73 ± 0,17	0,74 ± 0,13	0,66 ± 0,05	1,13	1,19
4,0	0,56 ± 0,16	0,64 ± 0,10	0,61 ± 0,05	0,13	0,66
6,0	0,57 ± 0,18	0,67 ± 0,11	0,54 ± 0,055	2,94	0,30
7,0	0,55 ± 0,17	0,68 ± 0,08	0,50 ± 0,055	3,70	0,48
8,0	0,50 ± 0,14	0,65 ± 0,11	0,48 ± 0,055	4,70	0,56
11,0	0,47 ± 0,14	0,69 ± 0,12	0,40 ± 0,055	13,4	0,99
13,0	0,43 ± 0,13	0,55 ± 0,08	0,35 ± 0,065	3,74	0,88
16,0	0,35 ± 0,11	0,47 ± 0,07	0,32 ± 0,068	3,79	0,22
19,0	0,40 ± 0,12	0,42 ± 0,08	0,28 ± 0,07	3,08	3,51

* Число итераций при расчете.

ных. Результаты опыта и соответствующие расчеты приведены в табл. 3.4. Наши оценки показывают, что гипотеза о совпадении уровней цинка в опыте и расчете на все сроки после введения подтверждается с доверительной вероятностью $P < 0{,}95$ ($F_{0,95} = 4{,}2$). Для мышей этот уровень достоверности наблюдается на все сроки, кроме 8 и 11 дней опыта. Мы провели также оценку точности имитации режима однократного введения цинка лабораторным мышам и полевкам. В первом случае этот показатель равен 25%, во втором – 12,7%. Удовлетворительное согласие опытных и расчетных данных говорит в пользу правомерности проведенных экстраполяций параметров модели обмена цинка.

Введение стронция-90. Анализ токсикокинетики свинца в животном организме усложняется отсутствием удобных долгоживущих и хорошо измеряемых радиоактивных изотопов. Поэтому мы сочли возможным имитировать накопление этого элемента в организме грызунов другим остеотропным элементом (стронций-90), полагая, что общие закономерности депонирования этих элементов определяются главным образом физиологическими особенностями обмена и строения костной ткани [81].

В опыте использовали белых мышей стадного разведения и красных полевок. Всем животным парентерально вводили раствор хлористого стронция-90. Методом внешнего счета с применением эталонного фантома измеряли радиоактивность тела. Результаты опыта представлены в табл. 3.5. Мы не располагаем моделью обмена стронция в организмах грызунов, поэтому была проведена проверка гипотезы о совпадении динамики элемента у мышей и полевок. По критерию Фишера совпадение уровней наблюдается в 10 случаях из 12 ($P < 0{,}99$). Для 8 сут различие достоверно.

Важной характеристикой токсикокинетических процессов является

Таблица 3.5

Содержание стронция-90 в организмах животных после однократного парентерального введения ($a \pm s_a$), доля введенного

Время, сут.	Лабораторные мыши $n = 7$	Красные полевки $n = 11$	Критерий F	Время, сут.	Лабораторные мыши $n = 7$	Красные полевки $n = 11$	Критерий F
1,0	0,72 ± 0,24	0,65 ± 0,24	1,08	8,0	0,66 ± 0,09	0,53 ± 0,12	19,50
2,0	0,67 ± 0,25	0,68 ± 0,14	0,13	11,0	0,52 ± 0,05	0,46 ± 0,11	5,65
3,0	0,75 ± 0,13	0,68 ± 0,14	1,22	13,0	0,54 ± 0,09	0,51 ± 0,13	1,29
4,0	0,69 ± 0,12	0,70 ± 0,10	0,06	14,0	0,52 ± 0,07	0,46 ± 0,09	7,74
6,0	0,69 ± 0,12	0,63 ± 0,10	5,36	16,0	0,44 ± 0,09	0,37 ± 0,08	8,88
7,0	0,60 ± 0,09	0,54 ± 0,09	7,03	19,0	0,42 ± 0,07	0,38 ± 0,11	2,69

вариабельность содержания элемента в организме. Проведенные опыты позволили оценить коэффициенты вариации (КВ) во всех группах. У красных полевок этот показатель оказался равным 22 ± 6,6%. Статистически не отличается от него КВ у лабораторных мышей (19,0 ± 6,5). При введении цинка-65 КВ обоих групп животных равен 15,3 ± 2,6%.

Высокая внутривидовая вариабельность полученных оценок содержания изотопов у мышей и полевок соответствует опубликованным данным других авторов. Л.А.Булдаков и Ю.И.Москалев на основании собственных и литературных данных по содержанию стронция-90 в скелете крыс, собак, овец и коров отмечают значительную внутривидовую вариабельность, часто превышающую межвидовые различия [30]. Это подтверждается Ю.И.Москалевым и В.Г.Куликовой, изучавшими содержание церия-144 в скелете взрослых животных различного вида [85]. Значительные внутривидовые различия в уровнях радия-226 отмечены в организмах мышей, собак, человека [211]. Аналогичные данные по накоплению плутония в скелете десяти видов позвоночных показывают несущественную разницу между видами при значительной внутривидовой вариабельности уровней элемента [172].

Отметим, что в наших экспериментах рассмотрено лишь однократное введение радиоактивных изотопов. Сопоставление токсикокинетических закономерностей позволяет предполагать и равенство соответствующих стационарных уровней элементов в организмах лабораторных животных и полевок при постоянном поступлении. Это положение, равно как адекватность предлагаемых моделей, необходимо проверить для реальных условий обитания природных популяций.

3.2. Критерии токсичности и оценка состояния популяций

Токсическое действие рассматриваемых элементов хорошо изучено, поэтому адресуем читателя к последним обзорам по этому вопросу (см., например [37, 71]). Нас интересуют прежде всего возможные видовые различия в токсическом действии загрязнителей.

Сравнение токсичности соединений свинца и ртути. В токсикогигиенической практике получил применение коэффициент видовой чувствитель-

ности (КВЧ), определяемый для конкретного токсического элемента как отношение среднесмертельных доз $ЛД_{50}$ для наименее чувствительных животных к этой же дозе для наиболее чувствительного вида. Естественно, что величины КВЧ, соответствующие достоверным видовым отличиям, определяются точностью, с которой могут быть установлены среднесмертельные дозы.

Многочисленные данные свидетельствуют, что значения среднесмертельных доз конкретного токсического элемента для каждого вида могут изменяться во много раз. Показано, что $ЛД_{50}$ может изменяться в два раза в зависимости от времени года [234]. Групповое или изолированное содержание животных изменяет этот показатель в три–девять раз [126]. По оценкам М.Н.Коршуна и Л.М.Брайченко, только систематическая ошибка экспериментального определения $ЛД_{50}$, связанная с изменением массы животных, объема вводимого раствора и т.д. достигает у лабораторных крыс и мышей 500 и 50% соответственно [65]. Поэтому даже в ответственных случаях экстраполяции на человека нет оснований говорить о выраженных видовых отличиях при КВЧ, равном от 2 до 3 [69, 119].

Мы проанализировали среднесмертельные дозы 77 различных химических соединений, приводимых И.В.Саноцким и И.П.Улановой для лабораторных мышей и крыс [113]. Лишь в 13% случаев величины КВЧ выходят за указанные пределы и, как следствие этого, следует признать для этих соединений возможную роль видовой чувствительности.

Данные о близкой видовой чувствительности лабораторных крыс и мышей мы дополнили сравнительными острыми токсикологическими экспериментами на лабораторных мышах и полевках из природных популяций [22]. Красным полевкам (половозрелым и неполовозрелым) в отдельных опытах вводили однократно под кожу различные дозы хлористой ртути и ацетата свинца. В течение 5 сут после этого регистрировали количество погибших зверьков. Расчет среднесмертельных доз элементов ($ЛД_{50}$), выполненный по методу Б.М.Штабского и соавт. [138], для красных полевок показал, что полученные дозы не отличаются статистически от таковых для лабораторных мышей, опыт на которых был поставлен параллельно и в тождественных условиях. Во всех случаях КВЧ для лабораторных мышей и красных полевок не превышал 1,3, что дополнительно свидетельствует об отсутствии видовой специфичности в чувствительности к соединениям ртути и свинца.

Мы рассмотрели хорошо диссоциирующие соединения, токсический эффект которых обусловлен ионами ртути и свинца. Это в определенной мере подчеркивает общность полученных результатов, позволяя экстраполировать последние на другие соединения этих элементов.

Естественно, что показатель токсического действия $ЛД_{50}$ отражает лишь некоторую интегральную чувствительность организма грызунов на острое воздействие. Остается открытым вопрос, в какой мере это справедливо при действии низких доз элементов, имея в виду прежде всего воздействие на плодовитость и поведение зверьков.

Сошлемся на результаты токсикологических исследований. Г.Н.Красовский при анализе токсичности 106 различных химических соединений показал, что по величине $ЛД_{50}$, полученной в острых или подострых опытах, и по пороговым дозам, определяемым в хроническом эксперименте, видо-

вые различия примерно одинаковы (цит. по [70, 113]). Аналогичное совпадение пороговых доз ряда фармакологических препаратов для мышей, крыс, собак и обезьян показано в работе [82].

Приводимые в настоящем разделе материалы позволяют в дальнейшем широко использовать токсикогигиенические данные по пороговым дозам элементов для лабораторных животных с целью оценки состояния природных популяций грызунов.

3.3. Общие положения о градированном и альтернативном характере зависимости "доза–эффект". Понятие нормы

Любые количественные оценки последствий поступления токсических элементов к животным из природных популяций должны основываться на установленной зависимости "доза–эффект". В современной токсикогигиенической практике подобные зависимости носят, как правило, градированный характер, т.е. в количественной форме отражают изменения того или иного показателя состояния организма как функции внешнего токсического воздействия. Однако сами по себе градированные показатели не определяют однозначно статус организма, т.е. не позволяют сделать заключение о наличии поражения. Переход к альтернативному выражению эффекта поражения предполагает известным критерий вредности градированного сдвига (верхняя или нижняя доверительная граница исследуемого показателя [95]), т.е. по существу подразумевает диагностику состояния "норма–патология", основанную на концепции пороговости вредного действия загрязнителя [74, 95, 113, 115]. При этом под нормой следует понимать не только совокупность среднестатистических значений основных и важнейших функциональных показателей и параметров, характеризующих состояние организма, но и среднее отклонение от этих значений, связанное как с методическими погрешностями измерения этих параметров, так и в большей степени с индивидуальной изменчивостью рассматриваемых показателей [5].

Выбор необходимых для диагностики функциональных, физиологических, биохимических или иных показателей определяется прежде всего патогенезом данного вида воздействия. Так, при интоксикации тяжелыми металлами можно говорить о некоторых общих показателях: уровень SH-групп в крови и тканях, ингибирование некоторых ферментных систем, состояние репродуктивных органов и т.д. Целесообразно также выделение специфических для данного металла показателей. Так, при повышенном поступлении свинца следует ожидать проявление признаков нарушения синтеза гема, благодаря чему в моче должны наблюдаться повышенные уровни копропорфирина и δ-аминолевулиновой кислоты (АЛК).

Поскольку не разработаны основные принципы формализации биологической значимости столь разнородных показателей и параметров, то задача диагностики состояния организма как целого в настоящее время представляется достаточно неопределенной. Это относится прежде всего к установлению границы нормы [5].

Чаще всего в качестве допустимой нормы принимается диапазон, равный двум стандартным отклонениям ($M \pm 2\, s_M$), выход за пределы которого диагностируется как проявление патологии [113]. В ряде случаев довери-

тельный интервал нормы определяется при помощи критерия Стьюдента $M \pm tm$, где m – ошибка среднего, а конкретное значение параметра t находят с учетом числа наблюдений и принятого уровня доверительной вероятности [97]. В токсикогигиенической литературе упоминаются и другие методы оценки нормы, например, $M \pm s_M$ или $M \pm 1{,}5\, s_M$ [121].

Подобный подход к оценке нормы по каждому из выбранных показателей еще не определяет нормальный статус организма как целого, поскольку нормальное состояние в целом не сводится к простой совокупности частных норм отдельных показателей. Чем большее число показателей учитывается, тем меньше вероятность обнаружить их всех одновременно в пределах выбранных диапазонов нормы даже при отсутствии токсического воздействия [5]. Наоборот, отклонение некоторых показателей за пределы нормы еще не определяет однозначно наличие патологических сдвигов у конкретного организма. Итак, проблема определения границы нормы по совокупности показателей состояния интактных животных неразрывно связана с интегральной диагностикой состояния организма как целого.

Установление корреляционных связей между уровнями токсического воздействия является необходимым этапом токсикологических исследований. Строго говоря, в фармакологии и токсикологии термином "доза" определяют количество вещества, поступающее в организм. Нас же интересуют уровни или концентрации токсического агента в организме или отдельных критических органах и тканях, т.е. то, что в современной токсикологической литературе называют Body burden.

Зависимость "содержание токсического элемента в организме – состояние организма" может быть определена для каждого из выбранных показателей и в своей совокупности определять интегральную реакцию организма на токсическое действие. Данные о границе нормы для каждого из них позволяют оценить критические уровни токсического агента в организме, превышение которых, согласно изложенному выше, должно диагностироваться как отклонение от нормы по данному показателю. Совокупность таких критических уровней, полученная для каждого из показателей состояния, определяет некоторый диапазон значений, который может рассматриваться как порог токсического действия данного элемента.

Таким образом, выбор наиболее информативных показателей и параметров организма, оценка границы нормы для каждого из них по данным для интактных животных, определение корреляционных зависимостей для тех же показателей и уровней токсических веществ в организме, последующее определение диапазона критических уровней по каждому показателю – такова последовательность рассуждений, в результате которых все многообразие токсических проявлений (выраженное через выбранные показатели состояния) можно свести к диапазону критических значений одного показателя – уровня токсического элемента в организме.

Подобный подход – диагностика состояния по уровню элемента в организме – несомненно отражает некоторое упрощение реальной ситуации. В частности, не учитываются реактивность организма и факторы, влияющие на нее. Это упрощение кажется нам оправданным, поскольку предполагаемая оценка состояния больших выборок животных нивелирует индивидуальные особенности обмена токсических элементов и чувствительности к их воздействию.

Популяционные аспекты зависимости "доза–эффект". Обсуждаемая выше альтернативная форма эффекта, строго говоря, исключает его зависимость в виде некоторой непрерывной функции дозы, ибо на каком бы уровне воздействия мы этот эффект ни оценивали, он либо есть (при дозах, больших некоторого критического значения), либо его нет. Альтернативные эффекты по сути своей означают переход биологического объекта из одного состояния в другое в рамках данного уровня биологической организации (в нашем случае на организменном уровне) [18, 22]. В рассматриваемой проблеме речь идет о возможности использования подобных зависимостей для градированной оценки состояния следующего уровня (популяционного).

Подобный переход предполагает прежде всего определение популяционного показателя меры токсического воздействия, который должен рассматриваться в качестве аргумента в зависимости "доза–эффект". При этом среднее содержание элемента у животных не отражает меру токсического воздействия, поскольку не характеризует популяцию в качестве системы надорганизменного уровня, обладающей пространственно-функциональной структурированностью. Ниже мы обсуждаем гетерогенность популяций полевок по уровням загрязнителя, накапливаемым отдельными группировками животных. В этих условиях в качестве популяционной меры токсического воздействия следует рассматривать некоторую интегральную функцию $f(x)$, описывающую распределение содержаний элементов у животных, составляющих популяцию или отдельную популяционную выборку (спектр концентраций). Здесь x – содержание элемента во внутренних средах организма (например, концентрация тяжелых металлов в крови).

Вводимый показатель является популяционной характеристикой. С одной стороны, он отражает специфику накопления токсических элементов на организменном уровне, ее обусловленность индивидуальной генетико-функциональной изменчивостью метаболических процессов и энергетических потребностей животных, принадлежащих однородным, выделяемым нами популяционным группировкам. С другой стороны – показатель не является простой суммой уровней поллютантов. Условия существования природных популяций и связанная с ними динамика численности прямо влияют на соотношение полов и возрастной состав. Это определяет вклад каждой внутрипопуляционной группы в общее распределение уровней токсических элементов в популяции и позволяет рассматривать ее в качестве популяционной меры воздействия.

Ответ популяции на подобное воздействие должен определяться по совокупности показателей состояния, определяемых на уровне организма. В то же время ожидаемый эффект должен иметь популяционный характер, непосредственно отражающий состояние популяции.

Токсикологические данные по воздействию загрязнителей на животный организм показывают, что первичные эффекты токсического действия реализуются прежде всего через поражение ЦНС и репродуктивных функций – показателей, определяющих основные популяционные характеристики. Естественно, что в этом случае популяционный эффект будет определяться долей зверьков, у которых возможно проявление признаков токсического действия $\varphi(x)$.

Применительно к рассматриваемой проблеме задача определяется следующим образом: имеется непрерывная случайная величина x с плотностью распределения $f(x)$. Интересующая нас случайная величина состояния популяции связана функциональной зависимостью $F = \varphi(x)$, которая предполагается непрерывной и дифференцируемой. Математическое ожидание и дисперсия соответственно определяются

$$M = \int_0^{+\infty} \varphi(x) \cdot f(x) \cdot dx,$$

$$D(F) = \int_0^{+\infty} (\varphi(x) - M(F))^2 \cdot f(x) \cdot dx. \qquad (3.1)$$

Так, если речь идет о поступлении токсических элементов в организм грызунов, то оценка состояния популяции последних сводится к определению плотности распределения содержания элементов в организме или отдельной системе $f(x)$ и к нахождению функциональной зависимости $\varphi(x)$ [15, 16]. Остановимся на этом подробнее.

Определение распределения содержания токсических элементов в организме (спектр концентраций). Ранее мы отмечали, что $f(x)$ удовлетворительно аппроксимируется логнормальным распределением. Однако трудности, связанные с необходимостью статистического анализа значительных выборок материала, и главным образом невозможность прямых оценок в изменяющихся условиях воздействия токсического фактора (изменение уровня воздействия или его прекращение, различная длительность и т.д.) усложняют непосредственное использование экспериментально установленных распределений. Решение этих проблем мы видим в возможности использования статистических моделей обмена.

Напомним, что константы переноса $K_{i,j}$ предлагаемых моделей были найдены из условия максимального приближения решений, получаемых в результате имитации определенных режимов, к соответствующим эмпирическим данным по содержанию токсических элементов в организмах животных. При этом дисперсия каждого из таких параметров отражает вариабельность обменных процессов в выборке, используемой при идентификации параметров модели. Характер распределения концентраций элемента определяется суперпозицией величины P, имитирующей стохастический характер поступления токсического элемента извне, и совокупностью случайно распределенных $K_{i,j}$.

Реализация на ЭВМ цикла последовательных решений модели при константах переноса и P, выбираемых случайным образом, согласно логнормальному распределению и дисперсии этих параметров, позволяет расчетным путем получить искомую функцию $f(x)$.

Определение функции $\varphi(x)$. Рассматриваемая функциональная зависимость определяет связь между содержанием токсических элементов в организме и наличием признаков поражения. Мы отмечали, что подобное соответствие не всегда имеет место, если речь идет о диагностике состояния отдельного организма. Так, в условиях повышенных содержаний токси-

ческих элементов в организме признаки не всегда могут быть обнаружены. Возможна и обратная картина, когда низкие уровни загрязнителя сопровождаются четкими признаками поражения [37, 71]. Поэтому зависимость $\varphi(x)$ должна рассматриваться только как популяционная оценка поражающего действия загрязнителя, справедливая для значительных выборок.

Выше отмечали, что в основе современных токсикологических подходов к оценке вредных и безвредных уровней лежит концепция пороговости действия вредного фактора, основанная на сопоставлении показателей опытных и контрольных групп животных. В рамках такого подхода функция $\varphi(x)$ должна иметь вид

$$\varphi(x) = \begin{cases} 0 & \text{при } x < C_{\text{кр}} \\ 1 & \text{при } x \geqslant C_{\text{кр}} \end{cases} . \tag{3.2}$$

Здесь $C_{\text{кр}}$ – критический уровень элемента в организме или его системах, превышение которого однозначно означает наличие признаков токсического действия.

Таким образом, при многократной реализации на модели интересующих нас режимов токсического воздействия мы получаем по уравнениям (3.1–3.2) оценку доли особей в популяции, в организмах которых следует ожидать уровни элементов, превышающие $C_{\text{кр}}$.

Таким образом, градированные зависимости "уровень элемента в организме – показатели состояния организма" могут быть использованы для нахождения $C_{\text{кр}}$ в организме или его отдельных системах. Тем самым осуществляется переход к альтернативной форме дозовой зависимости "содержание элемента в организме – наличие признаков токсического действия". При оценке состояния популяций подобный альтернативный вид зависимости в силу стохастического характера накопления элементов в организмах, составляющих популяцию, преобразуется в градированную форму (сколько особей с признаками токсического действия следует ожидать в популяции).

3.4. Определение критических уровней токсических элементов

Среди большого количества исследований, выполненных с целью токсикогигиенического нормирования содержания токсических элементов во внешней среде, отсутствуют методические подходы, позволяющие свести все выявленные функциональные, биохимические, иммунологические и прочие показатели к единому критерию состояния организма.

В нашем подходе в качестве показателя токсического действия рассматривается содержание элементов в организме животных. Основанная на этом показателе оценка состояния природных популяций возможна при известном $C_{\text{кр}}$. Предполагаемая пороговость токсического действия и связанная с ней величина критических концентраций должны исходить из понятия границы нормы по совокупности показателей, отражающих состояние интактных животных и групп, подвергаемых действию токсических агентов.

Оценка $C_{кр}$ по ряду биохимических и цитологических показателей. Эксперимент по хронической затравке лабораторных крыс был проведен в Отделе гигиены внешней среды Свердловского института гигиены труда и профзаболеваний [18]. Три группы животных по 45–50 крыс в каждой подвергали круглосуточной пятимесячной ингаляционной затравке окислами свинца в концентрациях 10, 1, 0,7 мкг/м^3. Четвертая группа была контрольной.

При выборе показателей функционального состояния организма мы исходили из того, что развитие хронической свинцовой интоксикации характеризуется рядом специфических симптомов. К ним относятся изменения морфологической картины крови, ингибирование активности ряда ферментов и другие. Исходя из этого, определение нормы в ходе эксперимента проведено по пяти показателям: содержание ретикулоцитов в крови, содержание SH-групп в сыворотке крови, активность щелочной фосфатазы крови, содержание копропорфирина в моче, активность холинэстеразы печени [18].

Первые четыре показателя определяли у одних и тех же животных в динамике ежемесячно, а активность холинэстеразы печени – в конце затравки. После окончания эксперимента было установлено содержание свинца в крови и тканях забитых животных. Биохимические показатели определяли по общепринятым методикам [107].

Оценка результатов наблюдений основана на наличии значимых функциональных изменений в организме, характеризующихся выходом выбранных показателей за пределы нормы, определяемой у интактных животных в течение достаточно длительного времени, учитывающего возможные временные и сезонные колебания этих величин. Интактных животных забивали ежемесячно в течение полугода, кровь и ткани анализировали по выбранным показателям. Наибольшая вариабельность наблюдается при определении содержания копропорфирина в моче (29%), наиболее стабильны показатели активности щелочной фосфатазы крови (11%). Все рассматриваемые показатели по своей вариабельности могут быть отнесены к пластическим параметрам организма [97], поэтому соответствующий уровень доверительной оценки границы нормы по всем показателям может быть принят равным $P = 0{,}05$.

При длительной затравке животных наблюдается постоянное накопление свинца в скелете, которое в рамках нашего опыта не достигает равновесного состояния. В крови и мышцах крыс стационарные содержания свинца, соответствующие данному уровню его поступления в организм (концентрация элемента в воздухе), устанавливается в течение двух-трех месяцев затравки. Кроме того, именно уровни свинца в тканях и крови в первую очередь определяют те сдвиги выбранных показателей, которые связаны с токсическим действием элемента. Поэтому концентрация свинца в мышцах принята в наших закономерностях в качестве аргумента.

При описании динамики изменения содержания SH-групп в крови, активности щелочной фосфатазы крови и холинэстеразы печени наиболее адекватной будет логарифмическая зависимость вида

$$\ln C_{SH,\,щф,\,хэ} = A\,C_{Pb} + B. \qquad (3.3)$$

Таблица 3.6

Параметры уравнений, описывающих связь между показателями состояния организма и уровнем свинца в мышцах [18]

Показатель состояния	Параметры		Критические уровни свинца, мкг/100 мг
	A	*B*	
Содержание SH-групп в крови, мкмоль/100 мл	−0,027	8,36	30,5
Копропорфирин мочи, мг/г · креатинина	4,9	100,2	43,2
Активность щелочной фосфатазы, мкмоль/мл · мин	−0,01	−1,61	38,0
Уровень ретикулоцитов, %	0,032	0,79	19,7
Активность холинэстеразы печени, экстинкции	−0,039	5,52	25,7

Остальные показатели состояния хорошо описываются линейной зависимостью

$$C_{\text{кп, рц}} = A C_{\text{Pb}} + B. \qquad (3.4)$$

Здесь $C_{\text{SH, щф, хэ}}$ – содержание SH-групп в крови, активность щелочной фосфатазы или холинэстеразы соответственно; $C_{\text{кп, рц}}$ – содержание копропорфирина в моче и уровни ретикулоцитов в крови; C_{Pb} – концентрация свинца в мышцах, мкг/100 мг. Значения параметров этих уравнений проведены в табл. 3.6.

Следует отметить также достаточно высокий коэффициент корреляции полученных зависимостей ($r = 0{,}8$). Это обстоятельство позволяет в дальнейшем рассматривать содержание свинца в тканях в качестве адекватного показателя состояния организма.

Воспользуемся границами нормы по каждому показателю для оценки по уравнениям 3.3 и 3.4 критического содержания свинца в мышцах (см. табл. 3.6). Получен диапазон критических концентраций элемента в пределах от 19 до 43 мкг/100 мг со средним значением 30 мкг/100 мг.

Таким образом, проведенный анализ разнородных показателей состояния организма (морфологическая картина крови, биохимические показатели) и установление соответствующих корреляционных зависимостей позволяет свести многообразие проявлений токсического действия к единому показателю – уровню свинца в мышцах. Установление границы нормы по каждому показателю определяет критический уровень элемента.

Применение моделей обмена токсических элементов для оценки критического уровня. В современной токсикогигиенической литературе имеется большое количество экспериментальных данных по оценке действующих уровней токсических элементов. Уровни подобных воздействий определяются, как правило, для внешней среды (воздух, вода, пища). Оценка соответствующих им действующих концентраций элементов во внутренних средах организма (например, в крови) позволила бы говорить о критических уровнях.

С этой целью мы использовали математические модели обмена. Посколь-

ку речь идет об имитации достаточно длительных режимов затравки, то в качестве критического уровня мы будем рассматривать концентрации элементов в крови, которые для ртути, свинца и цинка у крыс уже через два-три месяца с момента начала воздействия находятся практически на постоянном уровне.

При анализе опубликованных данных мы исходили из следующего.

1) Приоритетность показателей. В процессе патогенеза можно выделить наиболее чувствительные, первичные (как правило, неспецифические к конкретному токсиканту) признаки токсического действия и показатели, отражающие более глубокие сдвиги. С точки зрения проблемы экстраполяции на животных из природных популяций приоритетность показателей должна учитывать экологическую значимость последних. Поэтому несомненным приоритетом обладают показатели эмбрио- и гонадотоксического эффектов, влияющие на важнейший популяционный параметр – плодовитость особи. Экологически значимы также показатели нарушения функционирования ЦНС и связанные с этим изменения в поведенческих реакциях как фактор, определяющий смертность.

2) Оценка критических уровней возможна лишь по данным хронического эксперимента, наиболее адекватного условиям воздействия на природные популяции. В рамках кратковременных опытов и интенсивного воздействия могут наблюдаться эффекты, в том числе эмбрио- и гонадотоксические. Однако применяемые при этом дозы элементов при длительном воздействии приведут к таким уровням элементов в организме, которые значительно превосходят критические.

С этих позиций мы рассмотрели данные ряда авторов по хронической ингаляционной или пероральной затравке крыс различными соединениями ртути (рис. 3.2, *А*). При расчете суточного поступления элемента в кровь и его критического уровня вес крыс принят равным 200 г. Коэффициент легочной абсорбции паров ртути и ее органических соединений принят равным 0,9 [71]. Поскольку этот показатель для ионной ртути (пары двуйодистой ртути и сулемы) неизвестен, то по аналогии с абсорбцией аэрозолей ионов других тяжелых металлов (свинца, цинка) он принят равным 0,25. Абсорбция в ЖКТ неорганической ртути по оценкам большинства авторов близка к 0,1 [71].

Несмотря на разброс полученных оценок (от 0,03 до 1,12 мкг/100 мл), критические концентрации элемента в крови для случаев гонадо- и эмбриотоксического эффектов близки независимо от пути поступления элемента в организм и его химической формы. Исключение составляют результаты В.М.Игнатьева по пероральной затравке азотнокислой ртутью [58]. Полученный в этом варианте расчетов низкий уровень элементов в крови возможно связан с неопределенностью учета нами количества воды, потребляемой крысами.

Поскольку решающим в судьбе природных популяций является их репродуктивный потенциал, то в наших последующих оценках будем исходить из приоритетности показателей эмбрио- и гонадотоксического действия ртути и ее критический уровень в крови принят равным 0,5–1,0 мкг/100 мл.

Аналогичная оценка $C_{кр}$ свинца в крови, по данным ряда авторов,

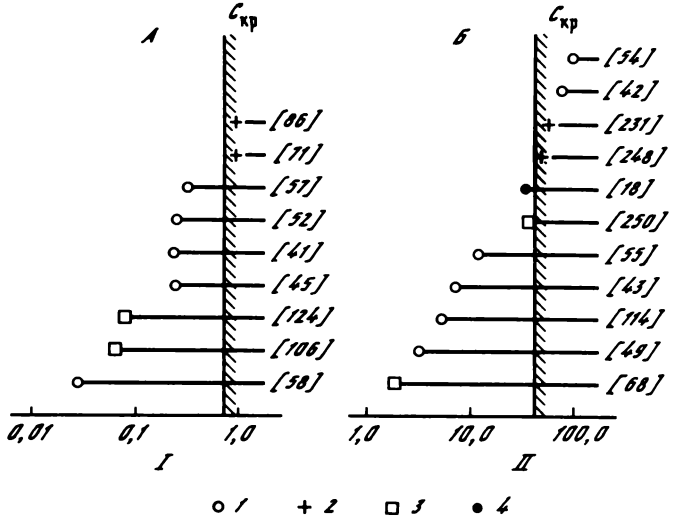


Рис. 3.2. Критические уровни ртути (*А*) и свинца (*Б*) в крови лабораторных крыс и мышей по данным различных авторов (расчет по модели обмена элементов)

I – содержание Hg в крови, мкг/100 мл; *II* – содержание Pb в крови, мкг/100 мл; *1* – показатели поражения репродуктивных функций; *2* – действие на ЦНС и продолжительность жизни; *3* – биохимические показатели; *4* – прочие показатели поражения

приведена на рис. 3.2, *Б*. Диапазон полученных значений (от 0,02 до 24 мкг/100 мл), кроме естественной вариации материала и методик исследования, отражает разнородность показателей токсического действия. Подобно ртути, минимальные уровни (0,12–4,0 мкг/100 мл) соответствуют, как правило, воздействию на репродуктивную функцию животных и на ЦНС. Биохимические и цитологические показатели менее чувствительны и отражают, вероятно, более глубокие изменения. В этом плане исключение составляют данные Ю.Н.Таланкина [124], согласно которым ряд биохимических сдвигов в органах наблюдается при минимальных уровнях свинца в крови.

К сожалению, получение прямых данных, по которым возможна оценка критических уровней элементов у мелких грызунов, обитающих в природных экосистемах крайне затруднено. При современных уровнях глобального или регионального загрязнения внешней среды диагностировать наличие первичных, неспецифических признаков поражения даже для значительных выборок животных практически невозможно. Нам известно лишь исследование Бартона и соавт., проведенное на природных популяциях оленьих хомячков, обитающих на четырех островах с различными уровнями ртути в объектах внешней среды [159]. Содержание элемента в шерсти животных равнялось 0,31, 1,7, 7,6 и 10,8 мкг/г. Зверьки с максимальным содержанием ртути проявляли пониженные способности к плаванью, имели отклонения в поведенческих реакциях. Авторы определили, что основу пищевого рациона животных (свыше 60%) составляют мушки-береговушки с содержанием ртути 0,5 мг/кг. Наши оценки содержания элемента в крови живот-

ных, выполненные на модели, показали, что в этом случае речь идет о концентрациях, очень близких тем, которые определены нами по данным других автором ($C_{кр}$ = 0,6 мкг/100 мл).

Проведенные оценки, к сожалению, единственные из известных нам, могут служить дополнительным аргументом в пользу правомерности предлагаемого подхода к экстраполяции токсикологических закономерностей на животных из природных популяций.

4. ОСОБЕННОСТИ НАКОПЛЕНИЯ ТОКСИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ МЛЕКОПИТАЮЩИМИ В ПРИРОДНЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ

4.1. Содержание токсических элементов в объектах внешней среды и у мелких млекопитающих (литературный обзор)

В реальных условиях существования природных популяций множество трудно учитываемых абиотических и биотических факторов влияют на накопление токсических элементов в организме животных. К числу таковых следует отнести следующие.

1. Пространственная мозаичность и различие уровней загрязненности территории, определяемые спецификой техногенного воздействия, локальными почвенно-климатическими условиями, составом растительных сообществ и т.д.

2. Экология животных, включающая видовую и сезонную специфичность пищевых рационов, разнокачественность стаций обитания, миграционные потоки животных и т.д.

Отмеченные обстоятельства затрудняют сопоставление и анализ данных авторов, исследовавших популяции различных видов мелких млекопитающих в различных условиях техногенного загрязнения.

Преимущественной формой техногенного загрязнения наземных экосистем являются атмосферные выбросы токсических веществ. В интересующей нас проблеме следует обратить внимание на местности, прилежащие к промышленным предприятиям, тепловым электростанциям и крупным автострадам. При этом характер загрязнения окружающей местности зависит от множества техногенных и природно-климатических факторов (высота вентиляционных труб, преимущественное направление ветра, рельеф местности и т.д.).

Содержание ртути в воздухе городов и промышленных центров могут значительно превышать фоновые уровни, достигая 0,3 мкг/м^3 [39]. В районах горнодобывающей промышленности, связанной с переработкой минерального сырья, возможны более высокие содержания (до 1,5 мкг/м^3 [71]). Высокие локальные концентрации, иногда превышающие на два порядка естественное содержание, наблюдаются в случае свинца [40]. Анализ воздуха крупных европейских городов и США пока-

зал следующие концентрации свинца в воздухе: сельские районы – менее 0,5 мкг/м^3, города – до 1,0 мкг/м^3, а в крупных промышленных центрах – свыше 2,0 мкг/м^3 [37, 40]. Японские авторы показали, что влияние крупных автострад сказывается на расстояниях, превышающих 100 м. Концентрация свинца на таком удалении превышала 0,75 мкг/м^3 [193]. Приведем также данные по загрязнению атмосферы свинцом в районе большого плавильного завода [203]. В непосредственной близости от него содержание элемента в воздухе составило 80 мкг/м^3, а на расстоянии 5 км около 1,0 мкг/м^3; на расстоянии 10 км от аналогичного завода содержание Pb уменьшается от 24 до 1,3 мкг/м^3 [171]. Многие авторы подчеркивают существенное влияние разнообразнейших метеорологических факторов, поэтому приводимые выше концентрации следует рассматривать лишь в качестве иллюстрации возможных уровней воздействия на природные экосистемы.

В настоящее время опубликовано большое количество данных по содержанию токсических элементов в растительных объектах. Это особенно относится к накоплению ртути и свинца. Публикации содержат данные по разнообразным видам растений, произрастающим в различных климатических условиях. К этому следует добавить неоднозначность условий загрязнения среды, выраженной в разнообразии производств-загрязнителей (горнодобывающая, литейная, химическая и другие производства) и различии уровней загрязнения. Мы не ставили задачу подробного анализа влияния упомянутых факторов на уровни токсических элементов в растительности. Приведем лишь некоторые иллюстрации возможных уровней с тем, чтобы оценить поступление токсических элементов с пищей.

Фоновые концентрации свинца в растительности, определяемые уровнем элемента в почве, могут значительно отличаться в естественных геохимических провинциях. Так, по мнению [37, 160] среднее содержание этого элемента в травянистой растительности составляет 0,1 – 1,0 мкг/г сухого веса растений (в дальнейшем будем приводить концентрации элементов по отношению к воздушносухому весу растений). Митчел определил естественную концентрацию свинца в пастбищных травах, близкой к 0,1 мкг/г [210]. Наши измерения концентрации свинца в некоторых растениях (злаки, черника, костяника, горец альпийский и др.) показали значения концентраций от 1,0 до 3,0 мкг/г [19, 21]. Близкие уровни от 0,2 до 2,5 мкг/г для овощных и плодовых культур в США приведены в [160].

Фоновые концентрации ртути в наземной растительности также варьируют достаточно широко: от 0,01 до 10,0 мкг/г [39, 40].

Повышенные уровни свинца в растительных объектах связаны с источниками техногенных выбросов элемента в атмосферу или с локальными геохимическими провинциями. В случае техногенного загрязнения отмечается экспоненциальный характер снижения уровня токсических элементов в почве и растительности по мере удаления от источников загрязнения [29, 225]. По данным американских авторов, в траве, растущей в непосредственной близости от плавильных печей (на расстоянии в 30 м), содержание свинца было 98,4 мкг/г; на удалении в 2400 м этот показатель снизился до 16,2 мкг/г [160]. Еще большие уровни в условиях интенсивного загрязнения свинцом наблюдали в листьях овощей (до 260 мкг/г),

в корнеплодах (до 63 мкг/г) и плодах (до 11 мкг/г). В садах около действующих шахт уровни этого элемента в плодах достигали 33 мкг/г [144].

Отмечено повышенное содержание ртути в растительности около химического предприятия, достигающее 4 мкг/г; в контрольном районе содержалось не более 0,1 мкг/г [158].

Часто интерес исследователей привлекают отвалы шахт, в которых добывали цинково- и свинцовосодержащие руды. Локальные высокие уровни свинца, цинка или других сопутствующих металлов в почвах таких участков способствуют повышенной аккумуляции растительностью токсических элементов, превышающих по свинцу 120–280 мкг/г [149, 225, 226, 233], а по цинку даже 21 000 мкг/г [226].

В последнее время резко возрос интерес к исследованию придорожных экосистем, интенсивно загрязняемых отработанными газами автотранспорта. Так, Коннон с соавт. в 1961 г. показали, что на расстоянии до 300 м от главного шоссе наблюдается экспоненциальное снижение концентрации свинца в растительности с 30 до 2 мкг/г. Спустя восемь лет на тех же расстояниях наблюдали уже соответственно 222 и 28 мкг/г [160].

Подробное исследование придорожных экосистем для широкого круга загрязнителей (свинец, цинк, кадмий, железо, никель, хром, медь) проведено А.Я.Берзиня [29]. Показан экспоненциальный характер снижения концентраций всех элементов в растительности по мере удаления от дороги. Максимальное количество свинца (до 76 мкг/г), цинка (до 110 мкг/г) и железа (до 3037 мкг/г) наблюдали в нескольких видах мхов и лишайников, произрастающих в непосредственной близости от дороги. Содержание свинца в смеси злаковых трав было на уровне 10 мкг/г вблизи от дороги и 3 мкг/г на расстоянии в 25 м от нее. Приводимые уровни элементов носят относительный характер, поскольку мера техногенной нагрузки определяется интенсивностью автомобильного движения.

Оценим относительную роль ингаляционного и перорального пути поступления токсических элементов в организмы мелких млекопитающих. Объем легочной вентиляции примем равным 0,028 м^3/сут (при среднем весе зверьков 20 г [97]). Предполагая легочную абсорбцию соединений свинца равной $f_л$ = 0,25 (для ртутных паров 0,8 [37, 71]), а концентрацию элементов в воздухе загрязненных участков равной 3 мкг/м^3 (например, в районе автомагистрали с интенсивным движением), можно оценить суточное поступление элементов в кровь зверьков равным примерно 0,02 мкг/сут для свинца и 0,07 мкг/сут для ртути. Сравним эти уровни с пероральным поступлением элементов на контрольных участках, где средняя концентрация в растительности равна 1,0 мкг/г. При суточном потреблении 3 г растительности и величине желудочно-кишечной абсорбции $f_{жкт}$ = 0,1 поступление в кровь составит примерно 0,3 мкг/сут для обоих элементов.

Несмотря на приближенный характер наших оценок, при сравнении повышенного легочного поступления элементов на загрязненных участках с пероральным поступлением в чистых районах видно, что в последнем случае мы имеем величины, в 4–15 раз большие. Естественно, что эта разница возрастает для одних и тех же участков. В этих условиях любые особенности экологии животных, влияющие на объем легочной вентиляции

у животных различного вида, вероятно, не будут играть решающей роли в накоплении ими токсических элементов. Поступление загрязнителей с пищей является определяющим в накоплении их мелкими млекопитающими.

Уровни токсических элементов в организмах мелких млекопитающих. Многочисленными авторами показано, что повышенное содержание токсических элементов во внешней среде, и прежде всего в растительности, неизбежно ведет к повышенным концентрациям этих элементов в организмах млекопитающих-фитофагов.

Это показали Балл с соавт. при исследовании содержания ртути у пашенной полевки и лесной мыши, отловленных в непосредственной близости (до 0,5 км) от химического завода [158]. Повышенные уровни ртути, кадмия, цинка и меди определены Джефернсом и Френеги у полевых мышей и рыжих полевок на пшеничном поле, подвергающемся постоянной обработке ядохимикатами [196, 197]. Аналогичным образом Бардслей с соавт. [149] исследовали содержание некоторых металлов (цинк, медь, марганец и свинец) в тканях пашенной полевки, обитающей на загрязненных полях сельскохозяйственной фермы. Уровень цинка, свинца и марганца в растительности достигал в этих условиях 220, 21 и 183 мкг/г соответственно.

В работах Робертса и Джонса [225, 226] рассмотрены уровни цинка, свинца и кадмия в тканях пашенной и рыжей полевок, лесной мыши и бурозубок, обитающих в окрестностях заброшенных шахт Уэллса. Шира и Шюр рассмотрели выборки животных из 18 мест обитания, различающихся широким диапазоном концентраций свинца, кадмия и мышьяка в почвах. Объектом исследования были скалистые белки и водяные крысы [233]. Повышенные уровни железа, молибдена и меди определяли в скелете и других органах оленьих хомячков, обитающих в районе нефтепромыслов [237]. Отмечено повышенное содержание свинца и кадмия в тканях серых крыс из загрязненных районов крупных городов [163]. Во всех цитируемых работах авторы исследуют также животных, отловленных на контрольных участках. В этих и многих других работах [196, 225, 236, 246, 247] подчеркивается наличие повышенных уровней токсических элементов в организмах мелких млекопитающих по сравнению с контрольными животными.

Объектом исследования других авторов явились животные из придорожных систем [182, 196, 209, 222]. Речь идет прежде всего о мелких млекопитающих (серая и рыжая полевки, домовые мыши, западные и оленьи хомячки, землеройки, копытные лемминги и т.д.), обитающих в непосредственной близости от автомагистралей.

Гец с соавт. рассматривают три типа магистралей, отличающихся по интенсивности движения, и контрольные участки [182]. Результаты этих авторов представлены нами в виде рис. 4.1. По оси абсцисс отложена техногенная нагрузка на придорожные экосистемы, выраженная через интенсивность движения автотранспорта. Согласно приведенным данным при низких уровнях техногенного загрязнения трудно говорить о наличии видовых различий в содержании свинца в организмах животных. При значительном загрязнении (свыше 10 000 автомобилей в сутки) эти различия значительны.

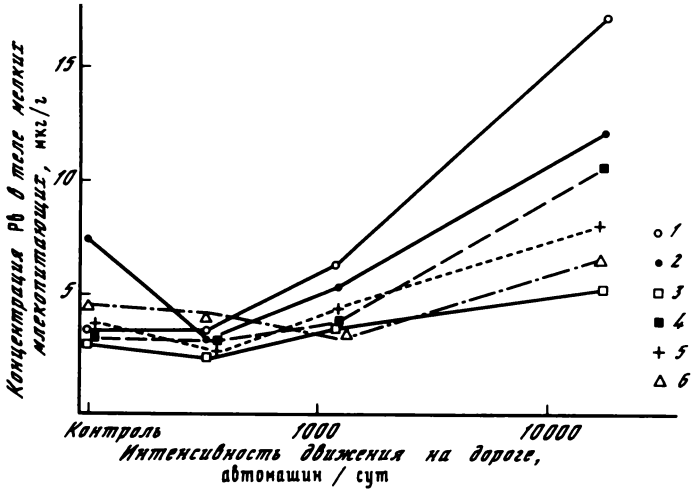


Рис. 4.1. Содержание свинца у мелких млекопитающих, обитающих у дорог с различной интенсивностью движения автотранспорта [182]

1 – землеройка короткохвостая; *2* – бурозубка короткоухая; *3* – олений хомячек; *4* – западный хомячек; *5* – прерийная полевка; *6* – мышь домовая

Многие авторы, исследовавшие накопление токсических элементов у мелких млекопитающих из природных популяций, также отмечают наличие видовой специфичности. При равных уровнях загрязнителя во внешней среде различное содержание последних в организмах естественно объяснять различием их экологии, и прежде всего структурами рационов. Полевки рода Microtus (чаще всего серая или пашенная) являются типичными зеленоядными зверьками. В придорожных экосистемах в условиях высокого поверхностного загрязнения растительности токсическими элементами у этих животных наблюдаются наиболее высокие концентрации свинца, чем у типичных зерноядных видов (например, у лесных мышей [196]). Полевки рода Clethrionomys (чаще всего рыжая и красная полевки), обладающие смешанным рационом, включающем веточный корм и частично насекомых, по данным тех же авторов, имеют промежуточные уровни элементов в организме. Другие авторы [236] при исследовании участков с повышенными уровнями многих элементов (цинк, медь, кадмий, свинец, ртуть, мышьяк и др.) и контрольных участков показали обратное. Пенсильванская полевка имеет более низкие содержания этих элементов, чем хомячки, потребляющие, кроме растительности, беспозвоночных. Наши исследования в условиях фоновых концентраций свинца и цинка показали, что уровни этих элементов у красных и рыжих полевок превышают таковые у серых [19, 21, 24]. В противоположность этому другие авторы [226] наблюдали равные уровни свинца у рыжих и пашенных полевок, обитающих на отвалах шахт. Лесные мыши в этих условиях содержали несколько меньшее количество металла [225].

Роль рациона можно установить, сравнивая животных фитофагов (полевки, мыши) в типичными насекомоядными (бурозубки) и предполагая, что различие в уровне токсических элементов в растительном и животном

рационах приведет к значимым отличиям их содержания в организмах этих видов. Однако и в этом случае мы не имеем четкой закономерности. Бурозубки накапливают меньшее количество свинца, чем полевки и лесные мыши [226]. Аналогичные результаты получены и другими авторами [225]. В то же время не отмечены какие-либо значимые отличия у этих групп животных [231] и даже обратное соотношение у Гетца с соавт., исследовавшими мелких млекопитающих около дорог [182]. Отсутствие четкой зависимости, вероятно, связано с экологией бурозубок, рационы которых обладают высокой пластичностью и значительно варьируют по составу потребляемого корма.

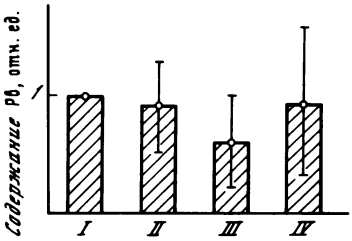


Рис. 4.2. Видовая специфика накопления свинца мелкими млекопитающими по данным авторов [182, 197, 222, 225, 226, 247]
I – Microtus; *II* – Clethrionomys; *III* – Apodemus; *IV* – Sorex

С целью выяснения специфики накопления свинца мы проанализировали данные всех известных нам авторов [182, 197, 222, 225, 226, 247]. Поскольку в этих работах речь идет о различающихся уровнях элемента во внешней среде, то средние по всем публикациям концентрации свинца в теле зверьков были выражены относительно его содержания у полевок рода Microtus, в каждом случае принятого равным единице [24]. Согласно этим данным, нет оснований говорить о каком-либо избирательном накоплении свинца полевками рода Clethrionomys и даже бурозубками. Лишь у мышей рода Apodemys, являющихся типичными зерноядными животными, содержание элемента в теле животных примерно на 40% ниже (рис. 4.2). Полученный результат хорошо согласуется с данными, по которым содержание свинца в плодах и зернах ниже, чем в стеблях и листьях [160].

Некоторые авторы отмечают, что, кроме рационов, причиной видовых отличий могут быть особенности экологии животных (размер стаций обитания, роющая деятельность и т.д. [196, 226], а также связанные с этим уровни энергетического обмена [222, 226].

Положение мелких грызунов в качестве первичных консументов придает особое значение установлению функциональной зависимости "уровень элемента в организмах животных – его содержание в растительности". С этой целью мы пытались обобщить весь известный нам материал по накоплению свинца в организмах мелких грызунов, обитающих в условиях техногенного загрязнения и на контрольных участках. Данные охватывают значительный диапазон концентраций элемента в растительности от 1 мкг/г до 1000 мкг/г и широкие пределы возможных уровней его в тканях (от 0,5 до 100 мкг/г). Высокие концентрации свинца в растительности отражают максимальное техногенное загрязнение среды, когда численность природных популяций мелких грызунов мала, а их роль в функционировании экосистем сведена к минимуму. Отметим в этой связи, что уровни свинца в

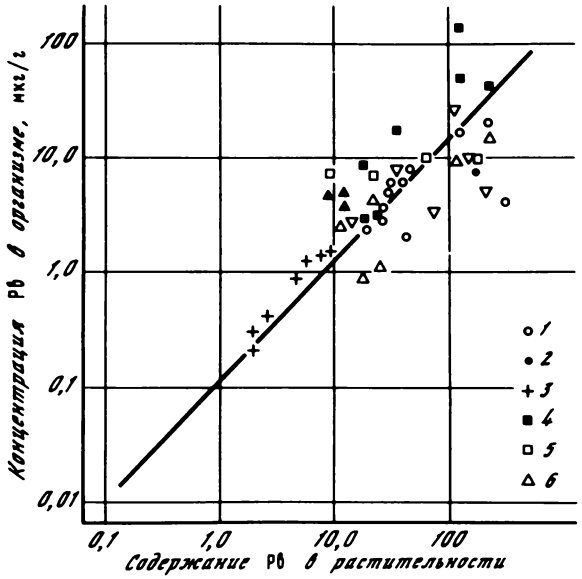


Рис. 4.3. Содержание свинца у мелких грызунов при различных уровнях элемента в растительности: *1* – рыжая полевка [226]; *2* – она же [196]; *3* – красная полевка [19, 21]; *4* – пашенная полевка [226]; *5* – она же [225]; *6* – лесная мышь [225]

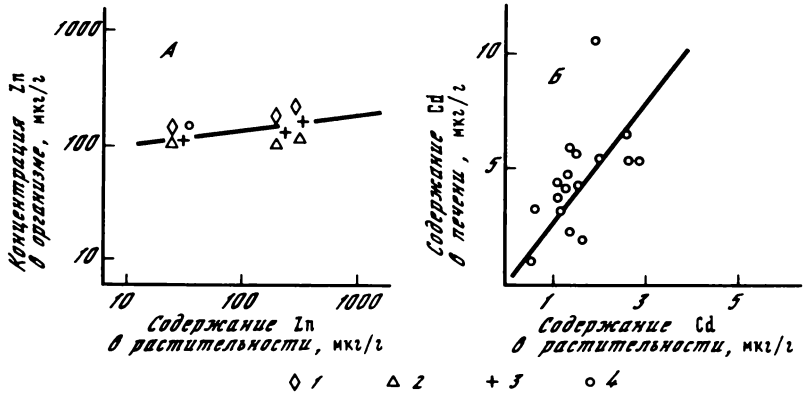


Рис. 4.4. Содержание цинка (*А*) в организмах мелких млекопитающих и кадмия в печени скалистых белок (*Б*) при различных уровнях элементов в растительности. По данным [225, 149]: *1* – пашенная полевка; *2* – лесная мышь, *3* – бурозубка. По данным [232]; *4* – скалистые белки

растительности в пределах от 1,0 до 10 мкг/г представлены наименьшим числом данных. Между тем этот диапазон концентраций представляет наибольший интерес, поскольку определяет начальную зону техногенного воздействия, близкую к глобальным уровням этого элемента, которые можно ожидать в ближайшем будущем на значительных территориях. Представленные на рис. 4.3 данные показывают, что, несмотря на разброс приво-

димых значений концентраций, можно говорить о линейной зависимости содержания свинца в организме животных от его уровня в растительности. Подобную же практически линейную зависимость содержания свинца в костях мышевидных грызунов и в их рационах отмечали другие авторы [209, 246].

Данных по накоплению других токсических элементов значительно меньше. Однако и в этом случае мы проанализировали содержание цинка в организмах грызунов, по данным нескольких авторов [149, 225]. На рис. 4.4,*А* можно видеть подобную же линейную зависимость. Характерен меньший наклон этой прямой, что может свидетельствовать о наличии определенных гомеостатических механизмов, препятствующих высокому всасыванию элемента в ЖКТ животных.

Имеются и другие факты о пропорциональности накапливаемых уровней токсических элементов во внешней среде и в организмах фитофагов. Так, по данным Шарма и Шюра, можно говорить о линейности накопления кадмия в печени скалистых белок в зависимости от уровня элемента в растительности (рис. 4.4, *Б*) [233].

Таким образом, многочисленными авторами показано, что возрастание уровней токсических элементов в объектах внешней среды, прежде всего в растительности, неизбежно ведет к повышению содержания этих элементов у консументов первого порядка (млекопитающих). Наличие множества трудноучитываемых абиотических и биотических факторов природной среды в сочетании с неоднозначностью применяемых методик исследования в значительной мере затрудняют анализ экологических закономерностей этих явлений, таких, как состав рационов, видовая, возрастная и половая специфика процессов накопления элемента зверьками различных популяционных и внутрипопуляционных группировок. Между тем учет этих закономерностей является необходимым этапом обсуждаемой проблемы экстраполяции на популяционный уровень воздействия токсических элементов.

4.2. Краткая эколого-географическая характеристика районов исследования

Влияние экологических факторов на накопление токсических элементов природными популяциями грызунов было исследовано нами при анализе уровней свинца и цинка у нескольких видов полевок, обитающих в различных районах Северного и Южного Урала. При выборе участков мы руководствовались следующим.

1. Выделяемые стации обитания при прочих равных условиях должны отличаться уровнями свинца в объектах внешней среды.

2. Интенсивное загрязнение наземных экосистем сказывается не только на увеличении уровней элемента в растительности и связанном с этим повышением поступления последнего в организмы консументов, но и на изменение структуры фитоценоза (снижение продуктивности, упрощение видового состава, изменение пространственной структуры и т.д.). Такое опосредованное воздействие через изменение среды обитания ведет к широкой миграции мелких грызунов в более пригодные для обитания места. В условиях ограниченного пространства и интенсивного загрязнения наземных экосистем отловленные животные могут быть случайными мигрантами, со-

держание токсического элемента в организмах которых не адекватно его уровню на изучаемых участках. Поэтому при анализе закономерностей накопления свинца мы должны рассматривать лишь такие участки, содержание элемента во внешней среде которых не достигает уровней, нарушающих нормальное функционирование природных популяций и приводящих к усиленной миграции животных.

3. Свойственный мелким грызунам экстенсивный характер освоения территории обусловливает освоение значительных по площади участков каждой особью и их естественными группировками. Так, мечение полевок красителями [28] или радионуклидами [112] показало, что кормовая активность оседлых зверьков охватывает в летнее время площадь до 5 га в сутки. В то же время при интенсивном техногенном загрязнении, как правило, речь идет об ограниченных зонах воздействия: участки вдоль крупных магистралей [29, 182], промышленные отвалы [158, 225]. Анализируемые в этом случае выборки животных включают как оседлых зверьков, так и мигрантов из других менее загрязненных мест. Такая неоднородность выборок может существенно исказить истинную картину воздействия.

Следовательно, речь может идти о достаточно протяженных и равномерно загрязненных территориях или о локальных геохимических провинциях, характеризуемых различной величиной фоновых концентраций свинца. Важна при этом пространственная изоляция исследуемых популяций, осуществляемая за счет значительных расстояний либо благодаря наличию естественных барьеров в виде водных преград или открытых пространств, ограничивающих миграционные потоки.

4. Необходимое условие выбора участков – их сходство в основных эколого-климатических показателях (среднегодовые температуры, количество осадков, продолжительность вегетационного периода и т.д.), идентичность видового состава и обилия растительности и животных, а также других характеристик стаций обитания.

В качестве районов в наибольшей мере соответствующих выдвинутым условиям мы рассмотрели две геохимические провинции Южного и Северного Урала. Исследуемый район Южного Урала включает обширную территорию горного массива Иремель (Белорецкий район БА СССР). Участки отлова животных расположены в интервале высот от 850 до 1350 м. Это преимущественно темнохвойные леса, разновозрастные вырубки и гари, а также зоны подгольцового редколесья и горной тундры. Другой район расположен в гористом поясе Северного Урала и принадлежит Уральской металлогенической провинции, характеризующейся повышенными уровнями полиметаллов, в том числе свинца, в подстилающих породах [128]. Выделяемые в этом районе четыре участка отлова животных были объектом многолетних (1974–1983 гг.) радиоэкологических исследований влияния повышенных содержаний естественных радионуклидов на популяции мышевидных грызунов [48].

Кроме расстояния (3–5 км), исследованные участки разделены рекой и ее притоками, имеющими быстрое течение с большим перепадом высот и порогами. Хотя естественные водные преграды не могут в полной мере изолировать стации обитания грызунов, они существенно снижают интенсивность миграционных потоков и обеспечивают однородность анализируемых выборок.

Сходство экологических условий участков определяет и близость видового состава обитающих на них мелких грызунов. Видом-доминантом во всех случаях является красная полевка (Clethrionomys rutilus Pall). В меньшем количестве представлены полевки рыжая и красно-серая, а также обыкновенная и пашенная (род Microtus).

Зверьков ловили с помощью давилок и живоловок. Поскольку свыше 90% свинца, содержащегося в организме млекопитающих, сосредоточено в скелете, в пробы отбирали черепа, которые после предварительной чистки и кислотного сжигания анализировали на содержание свинца. Измерение проводили атомно-адсорбционным методом на приборе Перкин–Эльмер.

Приводимое краткое сравнение эколого-географических условий обитания мелких грызунов на пяти исследованных участках (зона Иремеля (И) и четыре участка (С-1, С-2, С-3, С-4) на Северном Урале) имеет целью показать примерную идентичность основных экологических параметров среды обитания природных популяций.

В том же время не рассматривали здесь уровни токсических элементов в объектах внешней среды, прежде всего в растительности и у животных. Этому посвящены последующие разделы.

4.3. Уровни свинца и цинка в растительности и рационах мелких грызунов

На исследованных участках были отобраны пробы растительности, в которых после высушивания и озоления методом пламенной спектрометрии определяли содержание элементов.

В табл. 4.1 приведены полученные концентрации свинца. Как и следовало ожидать, максимальные уровни элемента, достигающие 47 мкг/г на участке С-4, отмечены во мхах, являющихся концентраторами тяжелых металлов. Меньшие примерно равные величины наблюдаются в остальной растительности, при этом минимальные уровни в листьях и побегах черники лесной и брусники. Несколько выше, до 6 мкг/г, на участке С-4 содержание элемента в кислице.

К сожалению, нам не удалось отобрать пробы одинакового видового состава для всех участков. Поэтому особое внимание обращено на чернику, кислицу и мхи, которые представлены во всех выборках. Содержание свинца в этих растениях приведено на рис. 4.5,*А*. В порядке возрастания концентрации участки располагаются: участок Южного Урала, С-1, С-2, С-3 и С-4. Полученные для Южного Урала и С-1 уровни свинца хорошо соответствуют приводимым в литературе значениям концентраций элементов в растительности, произрастающей на фоновых участках, не подверженных техногенному загрязнению [166]. В то же время содержание элемента в растительности на участках С-3 и С-4 по порядку величин соответствуют уровням на загрязненных территориях (например, в некоторых придорожных экосистемах [29, 160]).

В табл. 4.2. приведены концентрации цинка в растительности различных участков Северного Урала. Уровни элемента в 5–10 раз превышают концентрации свинца, что соответствует соотношению средних кларковых содержаний свинца и цинка в земной коре. Максимальные концентрации

Таблица 4.1

Концентрации свинца в растительных объектах, мкг/г

Объект	Южный Урал	Участки Северного Урала			
		С-1	С-2	С-3	С-4
Злаки					
прошлого года	4,3 ± 1,03	–	–	–	–
свежие	1,7 ± 0,43	–	–	–	–
Черника	1,6 ± 0,37	1,99 ± 0,48	3,02 ± 0,72	2,46 ± 0,59	3,72 ± 0,89
Горец альпийский	1,4 ± 0,40	–	–	–	–
Горец Крашенинникова	1,8 ± 0,52	–	–	–	–
Костяника	1,1 ± 0,32	–	–	–	–
Кислица	2,1 ± 0,50	4,29 ± 1,03	3,72 ± 0,89	6,08 ± 1,46	6,50 ± 1,50
Шиповник	1,1 ± 0,41	–	–	–	–
Малина	1,5 ± 0,30	–	–	–	–
Земляника	–	4,34 ± 1,10	–	5,29 ± 1,29	–
Морошка	–	5,04 ± 1,21	–	–	–
Кукушкин лен	–	26,0 ± 6,25	32,1 ± 8,20	41,2 ± 11,1	36,1 ± 8,70
Мох					
мниум	14,4 ± 3,42	–	–	–	–
сфагнум	16,1 ± 3,91	24,8 ± 5,90	38,0 ± 9,10	40,9 ± 9,60	47,2 ± 10,3

цинка до 890 мкг/г отмечены во мхах, минимальные – в лесной чернике (до 73 мкг/г).

В отличие от свинца сопоставление уровней цинка в растительности различных участков Северного Урала не показало статистически значимого различия (рис. 4.5,*Б*). Животные, обитающие на этих участках, подвержены примерно равному воздействию цинка.

Установленные уровни цинка в растительности в 5–10 раз превышают концентрации этого элемента на фоновых участках и близки к зонам техногенного загрязнения, отмеченным другими авторами [29]. Это явление, вероятно, не связано с техногенным загрязнением, а обусловлено спецификой геохимических провинций, включающих обследованные участки.

Содержание свинца и цинка в рационах грызунов. Установленные уровни элементов в растительности являются лишь косвенным показателем меры воздействия последних на организм мелких грызунов. Прямые оценки поступающих количеств элемента возможны при известной структуре рационов (видовой состав растительности и потребляемое количество). Многие авторы неоднократно отмечали высокую пластичность кормовых рационов зверьков, зависимость их структуры от видового состава растительности, погодно-климатических и сезонных условий [35, 73, 83]. Естественно, что полный учет перечисленных факторов представляет трудновыполнимую задачу, поэтому мы ограничились лишь прямыми оценками, предполагая, что при некотором среднем равенстве концентраций элементов в большинстве кормовых объектов допустимая ошибка не будет столь значительной.

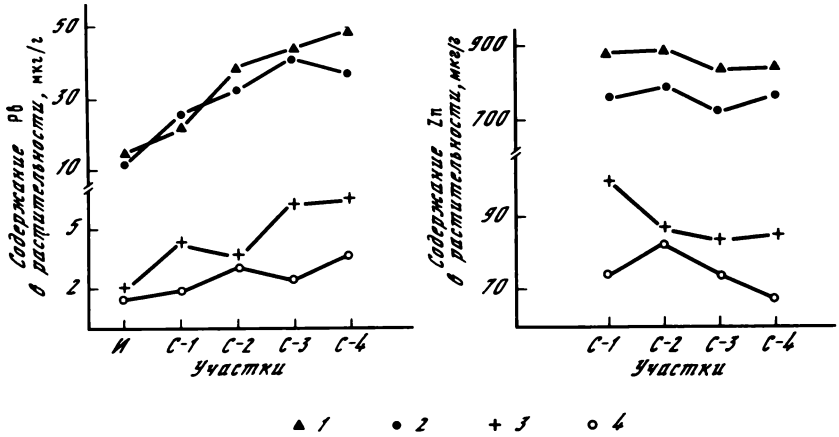


Рис. 4.5. Содержание свинца (*А*) и цинка (*Б*) в растительности различных участков: *1* – мох сфагнум, *2* – кукушкин лен, *3* – кислица, *4* – черника

Совместно с О.Ф. Садыковым рационы полевок на участках Южного Урала изучали несколькими способами. В местах вероятной кормежки животных выявляли поедаемые растения по характерным погрызам на стеблях, листьях и цветах. Находили и контролировали кормовые столики полевок и по остаткам судили о пищевых предпочтениях растений различного вида. Полученные сведения подвергли проверке в лабораторных условиях, при которых дополнительно уточняли пищевое предпочтение и оценивали объем среднесуточного потребления основных кормов. Результаты проведенных исследований для животных трех видов суммированы в табл. 4.3. Наиболее широкий спектр кормовых растений, включающий все исследованные образцы, кроме мха сфагнума, наблюдается у красной полевки. Особо следует отметить наличие в их рационе мха мниума. Эта особенность питания данного вида, отмеченная для зверьков Кольского полуострова [66], европейского Севера [36], Восточной Сибири и Западных Саян [83, 140], в значительной мере определяет уровень поступления токсических элементов в организм животных. В рационах других видов полевок (рыжая и красно-серая) мхи отсутствуют, в большем количестве представлены травянистые растения, злаки и ягоды [83]. Рацион типичных зеленоядных животных рода Microtus (обыкновенная полевка) составляют главным образом злаки текущего и прошлого городов, горец альпийский, костяника, побеги шиповника.

Приведенные данные использованы для оценки средневзвешенной (с учетом предпочтительности корма) концентрации свинца и цинка в рационах трех видов полевок (табл. 4.3). Максимальный уровень элемента, равный 3,07 мкг/г, у красной полевки, меньшие концентрации в рационах рыжей и обыкновенной.

Поскольку видовой состав проб растительности на различных участках не совпадает, мы оцениваем концентрацию свинца в рационах животных путем сопоставления содержания элемента в образцах, произрастающих повсеместно. В табл. 4.4 приведено содержание свинца в тех растениях,

Таблица 4.2

Концентрации цинка в растительных объектах Северного Урала, мкг/г

Объект	Участки Северного Урала			
	С-1	С-2	С-3	С-4
Черника лесная	73,1 ± 17,5	81,8 ± 21,3	74,4 ± 17,8	66,0 ± 15,8
Кислица	98,0 ± 24,1	86,7 ± 19,3	82,9 ± 19,9	84,2 ± 20,2
Брусника	–	–	–	90,5 ± 21,7
Земляника	88,6 ± 21,2	–	78,1 ± 18,7	–
Морошка	73,2 ± 17,5	–	–	–
Кукушкин лен	756,7 ± 182	784 ± 188	716,7 ± 172	753,5 ± 181
Мох сфагнум	884,2 ± 212	897,9 ± 215	843,0 ± 203	842,4 ± 202
Среднее содержание в рационе (исключая мхи)	83,2 ± 20,3	84,2 ± 19,8	78,5 ± 18,8	80,2 ± 19,2

Таблица 4.3

Состав рационов полевок на Южном Урале и среднее содержание в них свинца, мкг/г [19, 21].

Объект	Концентрация свинца	Предпочтительность корма		
		Полевки		обыкновенная
		красная	рыжая	
Злаки				
прошлого года	4,3	++	++	++
свежие	1,7	++	++	+++
Кислица	2,1	+	–	–
Костяника	1,1	+	–	+
Черника	1,6	+	–	–
Горец				
альпийский	1,4	++	+	+
Крашенинникова	1,8	+	–	–
Шиповник	1,1	+	+	+
Малина	1,5	+	+	–
Мох				
мниум	14,4	+	–	–
сфагнум	16,1	–	–	–
Среднее содержание свинца в рационе, мкг/г		3,05	2,28	2,16

которые отобраны на всех участках (кислица, черника, мох мниум и сфагнум). Хотя эти виды не входят в число наиболее предпочитаемых в рационах полевок, а мох сфагнум вообще ими не потребляется (табл. 4.3), мы рассматриваем их в качестве индикаторов, отражающих уровни элемента в растительности на изучаемых участках. Чтобы сравнить эти данные с содержанием элемента в образцах на Южном Урале, мы выразили их в относи-

Таблица 4.4

Содержание свинца в растительных объектах и рационах красных полевок, мкг/г

Объект	Содержание свинца, мкг/г					Содержание свинца, отн. ед.				
	Южный Урал	С-1	С-2	С-3	С-4	Южный Урал	С-1	С-2	С-3	С-4
Кислица	2,1	4,29	3,72	6,07	6,50	1	2,04	1,77	2,89	3,10
Черника	1,6	1,99	3,02	2,46	3,72	1	1,24	1,88	1,54	2,33
Мох										
мниум	14,4	26,0	32,11	41,20	36,10	1	1,81	2,23	2,86	2,51
сфагнум	16,1	24,78	38,00	40,89	47,16	1	1,54	2,36	2,54	2,93
Среднее содержание свинца в рационе:	3,05	5,08	6,30	7,50	8,30	1	1,66	2,06	2,46	2,72

Таблица 4.5

Концентрация свинца и цинка в содержимом желудков красных полевок, мкг/г

Участок	Число проб	Содержание свинца		Содержание цинка	
		измерено	оценено по содержанию в растительности	измерено	оценено по содержанию в растительности
С-2	8	6,46 ± 3,66	6,30	88,84 ± 31,46	84,2 ± 19,8
С-3	7	7,41 ± 4,22	7,50	73,50 ± 30,47	78,5 ± 18,8

тельных единицах. Из таблицы следует, что уровни свинца в отобранных растениях на участках С-1, С-2, С-3 и С-4 в среднем превышают таковой в образцах с Южного Урала в 1,66, 2,06, 2,46 и 2,72 раза соответственно. Если предположить, что поступление свинца в организм полевок определяется уровнем элемента в растительных образцах, то полученные относительные единицы позволяют оценить концентрацию свинца в рационах зверьков. Для красной полевки уровень токсического элемента возрастает в рационе по нашим оценкам от 3,05 на юге Урала до 7,5 и 8,3 мкг/г на участках С-3 и С-4 [19].

Содержание цинка в рационах полевок, определенное по средней концентрации элемента в растительности (для всех участков Северного Урала близки и составляют от 78 до 84 мкг/г (см. табл. 4.2).

Прямое определение концентрации свинца и цинка в рационе. Правильность наших оценок содержания свинца и цинка в рационах полевок была проверена прямым измерением уровней этих элементов в пищевой массе, содержащейся в желудках животных.

На участках С-2 и С-3 давилками были отловлены красные полевки,

содержимое желудков которых переносили на фильтровальную бумагу. Высушенную до воздушно-сухого состояния навеску подвергали сжиганию азотной кислотой. Малые объемы получаемых проб и низкая концентрация свинца и цинка требовали применения атомно-абсорбционного спектрометра со специальной графитовой камерой, обеспечивающей большую чувствительность метода. Полученные результаты определения концентрации элементов в содержимом желудков в табл. 4.5 сопоставлены с нашими оценками этих уровней по содержанию в растительности соответствующих участков.

Близкое совпадение данных, полученных обоими методами, свидетельствует о правомерности проведенных оценок содержания свинца и цинка в пищевых рационах.

4.4. Уровни свинца и цинка в организмах грызунов из природных популяций

Характеристика основных параметров выделяемых популяционных группировок. В результате предварительного анализа мы сочли возможным рассмотреть влияние на уровни токсических элементов в организмах мелких грызунов следующих факторов: вид животных, место обитания (район исследования), возраст зверьков, пол.

Собранный материал включает полевок двух родов: Clethrionomys и Microtus. Видом-доминантом на всех участках была красная полевка, которая являлась основным объектом наших исследований. Численность анализируемой выборки этого вида составляла 520 экз. (свыше 75% всего обследованного материала). Кроме того, были отловлены рыжие, а также красно-серые полевки (109 экз.). Выборки обыкновенной и пашенной полевок составляла 45 экз.

Средний вес красных полевок, отловленных на Южном Урале, в 1,1–1,2 раза ниже, чем у полевок северных районов. Это различие достигает 1,6–1,8 раза для неполовозрелых зверьков. Размеры животных со всех северных участков статистически не различаются, поэтому примем в дальнейшем вес половозрелых зверьков этих районов равным 26,3 ± 3,0 и 27,8 ± 4,8 (самцы и самки). Вес неполовозрелых зверьков соответственно 14,8 ± ± 2,65 и 13,9 ± 3,04 г.

Поскольку ведущим токсическим элементом на исследованных участках является свинец, депонируемый главным образом в скелете, то были определены весовые показатели этого органа у животных различных групп. Для анализа содержания элементов отбирали черепа животных. Отношение веса черепа к весу тела показывает достоверное отличие этого показателя у половозрелых и неполовозрелых особей на всех участках (0,0156 и 0,020 соответственно). Поскольку у мелких грызунов вес черепа, челюстей и резцов составляет примерно 20% веса скелета [81], то можно определить весовые показатели скелета для всех групп животных. Согласно полученным данным, у половозрелых зверьков скелет составляет около 8% веса тела, у неполовозрелых – 10%.

Видовые различия накапливаемых уровней элементов. Исследование видовых различий в накапливаемых уровнях токсических элементов было проведено по содержанию свинца в скелете полевок, обитающих на Южном

Таблица 4.6

Содержание свинца в скелете полевок на Южном Урале, мкг/г

Вид животных	Возраст	Пол	Число экз., шт.	Содержание свинца
Полевки				
красная	Н	♂	96	5,04 ± 2,65
	Н	♀	81	4,23 ± 2,10
	П	♂	12	5,46 ± 2,54
	П	♀	18	5,55 ± 2,80
рыжая	Н	♂	36	3,47 ± 2,50
	Н	♀	22	3,41 ± 1,85
	П	♂	10	2,47 ± 1,13
	П	♀	10	4,16 ± 1,77
обыкновенная	Н	♂	12	2,88 ± 1,81
	Н	♀	13	2,33 ± 1,26
	П	♂	8	4,68 ± 2,71
	П	♀	7	2,15 ± 0,89

Примечание. Н – неполовозрелые; П – половозрелые зверьки.

Урале. Выборки животных в этом случае наиболее многочисленны и представлены животными трех видов. Данные по концентрации свинца в скелете зверьков приведены в табл. 4.6.

Был проведен трехфакторный дисперсионный анализ этих данных по упрощенной схеме [134]. В качестве факторов выделены: вид, возраст (физиологическое состояние), пол животных.

Установлено, что значимое влияние на уровень свинца в скелете оказывает вид полевок ($F_{2,31}$ = 8,8 при $P < 0,01$). Влияние остальных факторов и их взаимодействия (двойных и тройных) статистически незначимо, во всех случаях $0,05 < P < 0,10$.

Максимальный уровень свинца отмечается в скелете красных полевок, меньший – у рыжих и обыкновенных. Тот факт, что отношение концентраций этого элемента в скелете красных полевок, рыжих и обыкновенных, равное 1:0,71:0,55, хорошо соответствует отношению концентраций свинца в рационах этих видов (1:0,75:0,71 см. табл. 4.3), позволяет предположить, что видовое различие в накапливаемых уровнях в значительной мере обусловлено структурой пищевых рационов, т.е. количеством элемента, поступающего с пищей.

Отмеченная закономерность – максимальные уровни свинца у красных полевок – подтверждается данными других участков. Так, у рыжых полевок на участке С-1 содержание элемента в скелете в среднем в 2,3 раза ниже, чем у красных. На участке С-4 содержание свинца в рационе красной полевки достигает 8,3 мкг/г, что примерно в 2,7 раза выше, чем на Южном Урале. Различие между красными и красносерыми полевками в этом районе достигает 2-кратной величины.

Приводимые данные для всех изучаемых районов суммированы на рис. 4.6. Животные, относящиеся к роду Clethrionomys, во всех случаях имеют

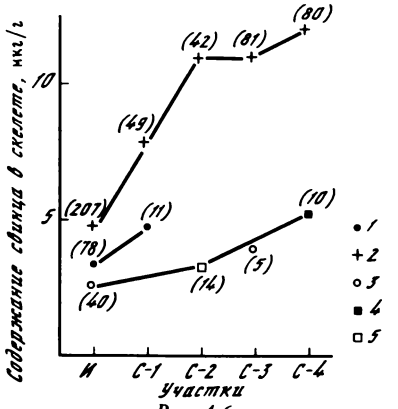


Рис. 4.6.

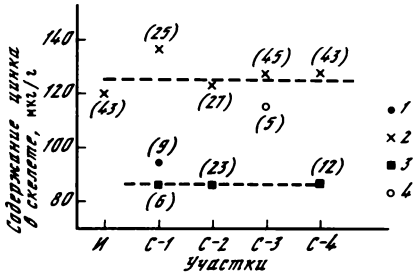


Рис. 4.7.

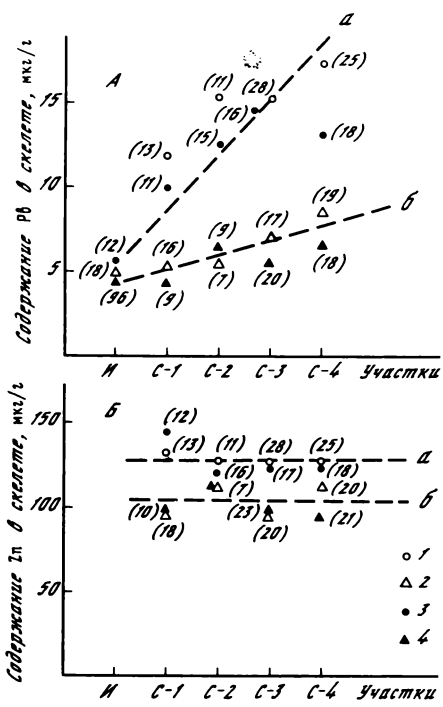


Рис. 4.8.

Рис. 4.6. Содержание свинца в скелетах полевок на различных участках. В скобках – число проанализированных экземпляров

1 – рыжая полевка; *2* – красная; *3* – обыкновенная; *4* – красно-серая; *5* – пашенная

Рис. 4.7. Содержание цинка в скелетах полевок на различных участках. В скобках – число проанализированных экземпляров

1 – рыжая полевка; *2* – красная; *3* – красно-серая; *4* – пашенная

Рис. 4.8. Содержание свинца (*А*) и цинка (*Б*) в скелетах красных полевок

1 и *2* – самцы; *3* и *4* – самки. В скобках – число проанализированных экземпляров; *а* – половозрелые; *б* – неполовозрелые

более высокие уровни свинца в скелете, чем обыкновенная и пашенная полевки (род Microtus). Как было отмечено ранее, по мере возрастания содержания свинца в растительности, а следовательно, и в рационах животных видовые различия в накапливаемых уровнях увеличиваются.

На участках Северного Урала показано, что красные полевки содержат большие количества цинка, чем все остальные виды (рис. 4.7). Однако по сравнению со свинцом видовые различия не столь выражены. Так у красных полевок всего в 1,3–1,7 раза более высокие уровни цинка, чем у красно-серых. Остальные виды представлены малым числом экземпляров и имеют более близкие концентрации. Практически равный уровень цинка в растительности обследованных участков не позволяет проследить видовые различия в условиях повышенных количеств элемента в рационе жи-

вотных, когда по аналогии со свинцом различия могут оказаться более выраженными.

Таким образом, можно считать установленным, что даже в условиях совместного обитания в природных экосистемах близкие виды мелких грызунов накапливают в скелете, а значит и в целостном организме различное количество токсических элементов. Максимальные уровни отмечены у красных полевок, минимальные – у полевок рода Microtus. Подобное явление мы объясняем спецификой пищевых рационов, определяющих уровни ежедневного поступления элементов в организмы зверьков.

Возраст (физиологическое состояние) животных. Литературные данные о возрастных особенностях накопления токсических элементов мелкими грызунами немногочисленны и противоречивы. По данным Смита и Ронгштадта, у оленьих хомячков взрослые зверьки накапливают большее количество тяжелых металлов, чем молодые. В то же время у пенсильванской полевки такого различия не обнаружено [236]. Отмечают возрастные отличия и другие авторы [230].

При анализе возрастных особенностей накопления токсических элементов у полевок мы сочли возможным выделить две функциональные группировки: неполовозрелые (возраст менее одного месяца) и половозрелые животные. Принадлежность зверьков к выделяемой группе определяли по состоянию генеративных органов: у самок по состоянию матки (нитевидная) и весу животного; у самцов – по весу семенников. Красных и красносерых полевок относили к половозрелым при весе семенников в 100 мг и выше. Для рыжей полевки этот показатель соответствует 85 мг.

Проведен дисперсионный анализ данных по содержанию свинца в скелете красных полевок, обитающих на участках Северного Урала. В качестве анализируемых факторов рассмотрены: возраст, пол и участок обитания. Установлено, что фактом, оказывающим наиболее значимое влияние на уровень свинца, является возраст животных ($F_{3,9}$ = 9,7 при $P < 0{,}01$). Так среднее значение концентрации свинца в скелете половозрелых зверьков равно 11,8 мкг/г, у неполовозрелых – 5,0 мкг/г.

Ранее было отмечено, что аналогичный дисперсионный анализ выборок красной, рыжей и обыкновенной полевок, обитающих на Южном Урале, не показал значимой роли возраста для $P > 0{,}01$. Однако и в этом случае средние концентрации элемента в скелете у половозрелых (4,08 мкг/г) выше, чем у неполовозрелых (3,56 мкг/г).

Выполненный на тех же выборках дисперсионный анализ уровней цинка показал аналогичное статистически значимое влияние возраста ($F_{2,6}$ = = 4,8 при $P < 0{,}01$).

Возрастная динамика накопления токсических элементов, особенно радиоактивных изотопов, в костных тканях лабораторных животных и человека была предметом многих исследований. В лабораторных условиях, когда хроническое воздействие токсического элемента начинается в любой момент постнатального развития, концентрация последнего в скелете постоянно возрастает, достигая или не достигая равновесного уровня в течение жизни животного [63] и др.

В природных условиях поступление загрязнителя в развивающийся плод происходит за счет организма матери. Однако низкая оссификация

плода, а также ограниченная проницаемость плацентарного барьера для большинства токсических элементов приводит к тому, что в период утробного развития уровни последних в скелете плода далеко не достигают уровней, соответствующих материнскому организму. Показано, например, что содержание стронция-90 в скелете новорожденных лабораторных крысят в ряде случаев в 4–10 раз ниже соответствующих концентраций в скелете матери [30, 44]. Аналогичная картина наблюдается по отношению к цинку и другим элементам [241].

Это обстоятельство – низкий начальный уровень элементов в скелете, связанный со спецификой метаболизма кальция и других элементов в костной ткани в онтогенезе, – является причиной последующего роста концентраций элемента с возрастом.

На рис. 4.8, *А* показано содержание свинца в скелете половозрелых и неполовозрелых зверьков на различных обследованных участках. Наибольшие возрастные различия, достигающие двухкратной величины, отмечены на участках С-3 и С-4, т.е. в районах, где уровни свинца в растительности максимальны. Возможно, что в силу барьерной функции плаценты уровни свинца в организме новорожденных полевок одинаково низок для всех участков независимо от его содержания в рационе взрослых зверьков. Тогда темпы последующего постнатального накопления элемента будут определяться величиной его равновесного содержания в скелете. Напомним, что под равновесным уровнем мы понимаем такое его содержание в организме, которое может быть достигнуто при длительном, возможно, превышающем продолжительность жизни полевок, периоде хронического воздействия, когда количество элемента, поступающего в организм, полностью компенсируется его экскрецией. Поскольку величина этого равновесного уровня зависит от содержания элемента в рационе, то в нашем случае он максимален на участках С-3 и С-4. Именно на этих участках должны наблюдаться самые высокие темпы нарастания концентрации свинца в скелете, т.е. наиболее выраженные возрастные различия.

На рис. 4.8, *А* представлены аналогичные данные по содержанию цинка в скелете половозрелых и неполовозрелых красных полевок. Возрастные различия в этом случае остаются примерно одинаковыми для всех районов, отражая равные уровни этого элемента в растительности на всех участках.

Таким образом, наблюдаемые возрастные различия содержания свинца и цинка в скелете полевок, обитающих в условиях постоянных уровней этих элементов во внешней среде, объясняются, с одной стороны, спецификой эмбрионального развития плода (низкое содержание элемента у новорожденных); с другой – возрастанием этих уровней в постнатальный период.

Пол животных. Известны работы, в которых указывается на половые различия в накоплении токсических элементов в скелете позвоночных. Отмечены более высокое содержания стронция-90, церия и рутения в скелете крыс-самцов по сравнению с самками [30]. Определены также более высокие уровни свинца в крови мужчин [37].

По нашим данным, у красной полевки содержание свинца в скелете самцов превышает уровни этого элемента у самок на всех исследованных участках. Средние по фактору пола концентрации у самцов равны

8,58 мкг/г; у самок – 6,96 мкг/г. Роль полового фактора в этом явлении статистически значима ($F_{3,9}$ = 6,02 при $P < 0,05$).

Известно, что метаболизм скелета позвоночных в значительной мере подвержен влиянию гормональных факторов [81]. Возможно, что отмеченные половые различия обусловлены именно этим обстоятельством. Вместе с тем нельзя исключить возможное влияние внешних природных условий и особенностей экологии животных (вообще говоря, не исключающих опосредованное влияние на гормональную систему). По мнению В.Е. Соколова и Д.А. Каменова, повышенные уровни варфарина у самцов домовой мыши могут быть обусловлены необходимостью иметь более высокий энергетический потенциал в связи с их ролью в поддержании активной иерархической структуры популяции [122]. Остановимся на этом подробнее.

У нас нет оснований считать, что составы рационов зверьков разного пола отличаются. Можно говорить лишь об особенностях экологии самцов и самок, обитающих в природных экосистемах (суточная активность зверьков, размеры индивидуальных участков, участие в размножении и т.д.). Различия, вероятно, могут быть сведены к энергетическим затратам зверьков и, как следствие этого, к количеству потребляемого корма и поступающего с ним токсического элемента.

По нашим данным, средний вес половозрелых самок и самцов составляет соответственно 27,8 ± 4,8 и 26,3 ± 3,0 г. У неполовозрелых зверьков эти величины соответственно 13,9 ± 3,04 и 14,8 ± 2,65 г. Отношение "вес черепа к весу тела" для половозрелых и неполовозрелых животных равно 0,0156 и 0,020. Поскольку череп животных совместно с челюстями и резцами составляет 20% всего скелета, то в весовом выражении скелет самок и самцов половозрелых особей составит 2,17 и 2,05; у неполовозрелых 1,39 и 1,40 г соответственно.

Ниже мы рассмотрим зависимость наполненности ЖКТ от веса зверьков. Согласно этим оценкам, содержание пищевой массы в ЖКТ красных полевок, выраженное в граммах сухого веса, составляет 3,14 и 2,63 г для половозрелых самцов и самок; для неполовозрелых соответственно 2,09 и 1,69 г. Если предположить в качестве меры депонирования свинца в скелете отношение "заполненность ЖКТ к весу скелета", то этот показатель у самцов и самок равен 1,54 и 1,21 (половозрелые); 1,41 и 1,21 у неполовозрелых соответственно (табл. 4.7).

Таким образом, согласно этому показателю, в скелете самцов для обоих возрастных групп должно накапливаться свинца примерно на 20–30% больше, чем у самко. Эти оценки оказываются очень близкими к данным, полученным нами для выборок красной полевки на различных участках Северного Урала.

Приведенные оценки показывают, что пищевые потребности животных могут являться ведущим фактором, определяющим различие в уровнях свинца, накапливаемых в скелете полевок различного пола.

Дисперсионный анализ уровней цинка в скелете красных полевок не показал статистически значимого влияния пола ($F_{2,6}$ = 1,23 при $P > 0,05$). Поскольку все приведенные выше соображения относительно роли количества элемента, поступающего с пищей, остаются справедливыми и в отношении цинка, то наблюдаемое совпадение уровней (112,2 мкг/г у самцов и

Таблица 4.7

Соотношение между наполненностью ЖКТ и весом красных полевок

Пол животных	Вес тела, г	Вес скелета, г.	Наполненность ЖКТ, г сух. веса	Наполненность ЖКТ / вес скелета
Половозрелые				
♂	26,3	2,06	3,14	1,54
♀	27,8	2,17	2,63	1,21
Неполовозрелые				
♂	14,8	1,48	2,09	1,49
♀	13,9	1,39	1,69	1,21

108,8 мкг/г у самок) можно объяснить в нашем случае активной барьерной функцией стенки ЖКТ. Как отмечено ранее, принадлежность цинка к числу необходимых микроэлементов позволяет предположить наличие активных механизмов транспорта, обеспечивающих гомеостаз этого элемента в организме.

4.5. Поступление токсических элементов в организм животных

Из проведенного анализа следует, что накопление токсических элементов мелкими грызунами зависит от количества загрязнителя, поступающего к животным. Проблема экстраполяции токсикокинетических закономерностей на животных из природных популяций и связанное с этим применение математических моделей обмена требует оценки количества элемента, поступающего ежедневно в кровь из ЖКТ и легких.

Мы рассмотрели уровни элементов в растительности, видовой состав рационов и оценили среднее содержание в них свинца и цинка. Для определения количества корма, потребляемого животными в течение суток, была проанализирована наполненность ЖКТ. Объектом исследования были красные полевки, обитающие на Северном Урале. Совместно с О.А. Лукьяновым животных отлавливали давилками и после взвешивания определяли весовые показатели заполненности желудочно-кишечного тракта. Последовательно рассмотрены следующие вопросы:

– определение характера статистического закона распределения, адекватно описывающего наполненность ЖКТ;

– установление корреляционной связи между весом тела животных и наполненностью ЖКТ;

– оценка суточного потребления корма (токсического элемента) животными в природных условиях.

Для проверки соответствия одного из законов статистического распределения полученным нами выборкам наполненности ЖКТ были применены критерии согласия Колмагорова–Смирнова и Мизеса. Для выборки, относящейся к самкам, гипотеза о нормальности распределения может быть принята при уровне значимости $P = 0{,}1$. В остальных случаях нор-

мальность распределения заполненности ЖКТ должна быть отвергнута. С другой стороны, выдвигаемая гипотеза о логнормальном распределении может быть принята для самцов и самок при $P = 0{,}1$.

Таким образом, при имитации поступления токсических элементов в организмы мелких грызунов следует отдать предпочтение логнормальному распределению наполненности ЖКТ.

Была установлена также корреляционная связь между весом тела зверьков и наполненностью ЖКТ. Зависимость эта для самок имеет вид

$$P = (0{,}068 \pm 0{,}12)\,W + (0{,}75 \pm 0{,}053),\ r = 0{,}62, \qquad (4.1)$$

где W – вес животных; P – наполненность ЖКТ, г сух. веса. Соответственно для самцов

$$P = (0{,}092 \pm 0{,}013)\,W + (0{,}73 \pm 0{,}095),\ r = 0{,}50. \qquad (4.2)$$

Вероятно, при более строгом подходе вместо линейной зависимости наполненности ЖКТ от веса зверьков следует ожидать некоторую показательную функцию вида $W^{3/2}$, аналогичную обсуждаемой ранее. Однако для анализируемых выборок (вес зверьков от 10 до 30 г) возможная ошибка линейной аппроксимации незначительна. В этом убеждают нас высокие коэффициенты корреляции, полученные для зависимостей вида (4.1 и 4.2).

Отметим, что потребность в корме (по наполненности ЖКТ) у самцов, отнесенная к единице веса животных, примерно на 35–40% выше, чем у самок. Это обстоятельство, как отмечено ранее, обусловлено различием энергетических затрат животных и может быть причиной отмеченных выше половых различий в накоплении токсических элементов. Достаточно высокие коэффициенты корреляции от 0,50 до 0,60 позволяют использовать полученные зависимости для оценки количества корма, находящегося в ЖКТ животных и являющегося источником постоянного поступления токсических элементов во внутренние среды организма.

Встает вопрос, в какой мере наполненность ЖКТ может отражать общее суточное поступление корма к полевкам. Сошлемся на подробную работу Б.Д. Абатурова и Г.В. Кузнецова, которые предложили методику оценки общего потребления пищи грызунами [2]. По данным этих авторов, у рыжей полевки наблюдается круглосуточная пищевая активность, благодаря чему желудок зверьков постоянно наполнен и вес содержимого практически неизменен в течение суток. При скорости прохождения пищи 0,15 г/ч и круглосуточном ее поступлении общее количество потребляемого корма за сутки составит 3,6 г сух. веса.

Мы рассмотрели также данные других авторов по оценке суточного потребления растительного корма лесными полевками [73, 83, 186]. Все результаты выражены нами в граммах сухого веса растительности на грамм веса животного. По этим оценкам суточное потребление корма колеблется в пределах от 0,06 до 0,23 г/г. Нами получены для красных полевок близкие оценки: 0,095 и 0,12 для половозрелых самок и самцов. Естественно, что у молодых зверьков эти показатели несколько выше (0,121 и 0,141 соответственно).

Количество свинца и цинка, поступающих ежедневно в организм полевок, зависит от концентрации этих элементов в рационах, т.е. будет раз-

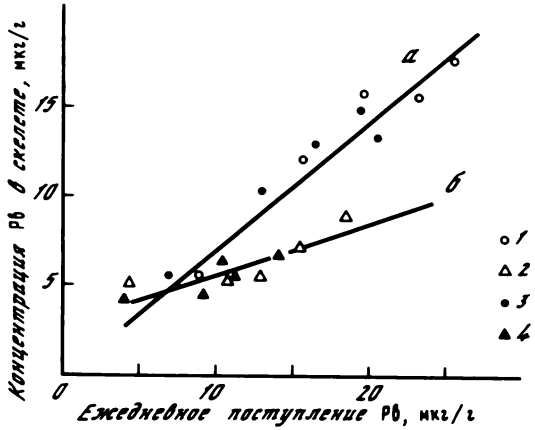


Рис. 4.9. Содержание свинца в скелетах самцов (*1* и *2*) и самок (*3* и *4*) полевок при различном ежедневном поступлении свинца с пищей; *а* – половозрелые; *б* – неполовозрелые

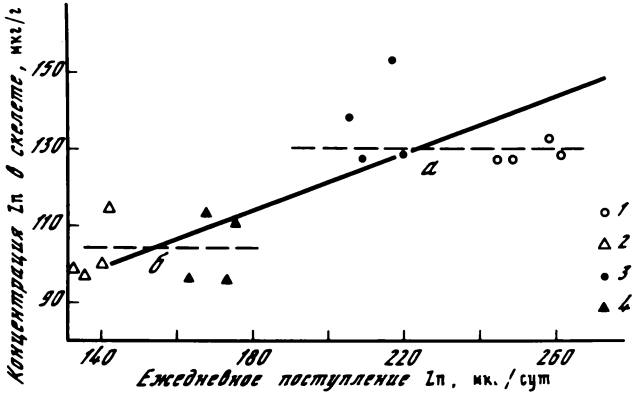


Рис. 4.10. Содержание цинка в скелетах самцов (*1* и *2*) и самок (*3* и *4*) красных полевок при различном ежедневном поступлении элемента с пищей; *а* – половозрелые; *б* – неполовозрелые

личным на разных участках и для различных внутрипопуляционных группировок. На рис. 4.9 представлена концентрация свинца в скелете красных полевок как функция ежедневного пищевого поступления элементов. В диапазоне суточного поступления свинца от 4 до 26 мкг/сут эта зависимость имеет линейный характер с бо́льшим градиентом для половозрелых зверьков. Подобная линейность хорошо соответствует нашим модельным представлениям об обмене свинца в организме.

К сожалению, малый диапазон уровней ежедневного поступления цинка от 130 до 260 мкг/сут затрудняет анализ данных. Однако и в этом случае нельзя исключить наличие линейной связи между уровнем цинка в скелете и его суточным поступлением в организм (рис. 4.10). Отметим, однако, что в этом случае линейность обеспечивается за счет возрастных различий в уровнях цинка: данные по низкому поступлению элемен-

та представлены неполовозрелыми зверьками, а максимальное поступление соответствует взрослым особям. Поэтому наблюдаемая линейность для цинка не исключает возможности регуляции его всасывания в ЖКТ.

Таким образом, в результате проведенных исследований была показана неоднородность природных популяций мелких грызунов по уровням токсических элементов, накапливаемых различными субпопуляционными группировками. Поскольку подобная гетерогенность популяции может быть объяснена особенностями экологии выделяемых групп, то выявленные закономерности носят общий характер и должны учитываться при экстраполяции процессов обмена с организменного уровня на популяционный.

4.6. Имитация на моделях условий существования природных популяций мелких грызунов

Установленные в предыдущих разделах различия в уровнях свинца и цинка у полевок, принадлежащих различным видам, возрастным и половым группировкам, отражают такие стороны экологии изучаемых популяций (состав рационов, количество потребляемого корма, энергетические затраты и т.д.), которые являются существенными с точки зрения поступления и накопления элементов животными, обитающими в природных условиях. Учет этой специфики необходим при имитации условий, соответствующих обследованным участкам. Сопоставление полученных при этом расчетных величин с данными по содержанию элементов у животных, принадлежащим различным анализируемым выборкам, позволяет, с одной стороны, сделать вывод о правомерности учета выделяемых экологических факторов; с другой – говорить об адекватности предлагаемых математических моделей обмена при описании накопления токсических элементов животных из природных популяций.

В наших расчетах мы исходили из следующего:

1. Наполненность ЖКТ ($\omega_{жкт}$). Считаем, что отмеченная Б.Д. Абатуровым и Г.В. Кузнецовым круглосуточная пищевая активность рыжих полевок справедлива для других видов лесных и серых полевок [2]. Благодаря этому наполненность ЖКТ остается неизменной в течение суток и определяет равномерное в течение суток пероральное поступление токсических элементов в кровь. Используется установленная нами зависимость наполненности ЖКТ для животных различного веса (4,1–4,2).

2. Концентрация элементов в рационах животных ($C_{рац}$). Определена ранее для различных участков (см. табл. 4.2–4.4).

3. Величина желудочно-кишечной абсорбции ($f_{жкт}$). Проведенный ранее анализ данных Потта и Брокхауса [220] позволил оценить величину желудочно-кишечной абсорбции бромистого свинца и его окислов (гл. 2). Полученные значения $f_{жкт}$ от 3,9 до 5,4% от введенной дозы позволяют принять эту величину в расчетах, равной 0,05. Для цинка $f_{жкт}$ принята равной 30%, что близко к литературным данным [77]. Эта же величина для неорганических соединений ртути составляет 0,1 [71].

4. Величина среднесуточного пищевого поступления элемента. Эта величина, используемая нами в качестве входного параметра модели, отражает равномерное в течение суток поступление

элемента в кровь и может быть определена

$$P = \omega_{жкт} \cdot C_{рац} \cdot f_{жкт}.$$

Согласно теории вероятности, дисперсия величины P определяется

$$\sigma_P^2 = \left(\frac{\partial P}{\partial C_{рац}}\right)^2 \sigma_{C_{рац}} + \left(\frac{\partial P}{\partial \omega_{жкт}}\right)^2 \cdot \sigma_{\omega_{жкт}} + \left(\frac{\partial P}{\partial f_{жкт}}\right)^2 = (C_{рац} \cdot \omega_{жкт})^2 \cdot \sigma_{f_{жкт}} +$$
$$+ (\omega_{жкт} \cdot f_{жкт})^2 \cdot \sigma_{C_{рац}} + (C_{рац} \cdot f_{жкт})^2 \cdot \sigma_{\omega_{жкт}}.$$

Коэффициенты вариации концентраций свинца и цинка в растительности (в рационах) различных участков составляет в среднем 38%. (см. табл. 4.1 и 4.2). По нашим данным, о наполненности ЖКТ примем этот показатель равным 24%. Предполагая, что вариабельность $f_{жкт}$ для свинца и цинка характеризуется близкими величинами, получим коэффициент вариации суточного поступления элемента в кровь, равным 50%, т.е. при имитации ежедневное поступление элемента в кровь может быть принято равным $P \pm 0{,}5P$.

5. Уровни элемента в скелете. Ранее отмечали, что уровень свинца в скелете полевок постоянно возрастает, не достигая стационарного состояния в течение жизни животного. Анализируемые выборки включают неполовозрелых зверьков (возраст около месяца) и половозрелых (до трех месяцев). На эти сроки проведено сравнение расчетных величин и измеренных уровней элементов у животных.

6. Вес скелета. В наших выборках вес скелета неполовозрелых и половозрелых зверьков составляет соответственно 10 и 8% веса тела. Эти величины приняты при расчете содержания элементов в скелете.

Накопление свинца. Подробности расчетов с оценкой суточного поступления свинца в организмы полевок для всех исследованных участков приведены в табл. 4.8. Там же указаны измеренные содержания элемента в скелете животных, относящихся к различным выделяемым нами популяционным группировкам. При сопоставлении расчетных и эмпирических значений мы применили критерий Фишера. Во всех двадцати вариантах расчетов полученные различия между расчетными и измеренными величинами статистически недоставерны ($P < 0{,}95$). Лишь для половозрелых самок с участка С-2 $P < 0{,}90$.

Адекватность нашего подхода мы оценили через показатель точности имитации раздельно для каждого участка. Наивысшая точность имитации получена для Южного Урала (участок И), представленного наибольшей выборкой зверьков (10,4%). Средняя по всем участкам точность имитации составляла 20,7%.

В процессе расчетов мы имитировали условия накопления свинца отдельно каждой из выделяемых внутрипопуляционных группировок (величины рационов, темпы накопления элемента в скелете и в организме). Оценки точности имитации, проведенные отдельно для половозрелых и неполовозрелых зверьков (1962 и 23,2% у самцов и 25,1 и 22,2% у самок соответственно), показывают, что качество имитации примерно одинаково для всех выделяемых возрастных и половых групп.

Поскольку в качестве популяционной меры воздействия токсических элементов мы принимаем плотность вероятности их содержания в организмах полевок, то адекватное модельное описание процессов накопле-

Таблица 4.8

Расчетные и эмпирические концентрации свинца в скелетах красных полевок на различных участках

Район	Пол, возраст		Содержание в рационе, мкг/г	Наполнение ЖКТ, г сух. веса	Поступление, мкг/сут	Концентрация свинца, $X \pm s_X$ мкг/г		Критерий F
						расчет	измерено	
И	♂	П	3,05	2,93	8,93	5,65±2,94	5,46±2,54	0,29
	♀	П	3,05	2,23	6,80	4,69±2,44	5,55±2,80	1,15
	♂	Н	3,05	1,46	4,45	4,67±2,34	5,04±2,65	0,40
	♀	Н	3,05	1,31	3,99	4,04±2,02	4,23±2,10	0,16
С-1	♂	П	5,08	3,14	15,95	9,22±4,80	11,95±3,42	3,30
	♀	П	5,08	2,63	13,36	7,31±3,81	10,00±4,70	3,30
	♂	Н	5,08	2,09	10,60	6,01±2,95	5,04±2,64	1,14
	♀	Н	5,08	1,69	8,58	5,18±2,69	4,52±3,31	0,35
С-2	♂	П	6,30	3,14	19,78	11,44±5,95	15,42±5,59	3,54
	♀	П	6,30	2,63	16,57	9,07±4,70	12,70±5,79	4,70
	♂	Н	6,30	2,09	13,17	7,47±3,59	5,51±3,54	1,64
	♀	Н	6,30	1,69	10,65	6,43±3,09	6,47±5,37	0,05
С-3	♂	П	7,50	3,14	23,55	13,62±7,08	15,26±6,48	0,77
	♀	П	7,50	2,63	19,72	10,79±5,61	14,59±6,75	3,82
	♂	Н	7,50	2,09	15,67	8,39±4,36	7,09±4,85	0,82
	♀	Н	7,50	1,69	12,67	7,06±3,75	5,37±3,26	2,53
С-4	♂	П	8,30	3,14	26,00	15,03±8,44	17,17±5,90	1,08
	♀	П	8,30	2,63	21,83	11,95±6,69	13,05±4,55	0,40
	♂	Н	8,30	2,09	17,35	9,85±4,92	8,82±5,77	0,41
	♀	Н	8,30	1,69	14,03	8,47±4,23	6,65±4,73	1,75

Примечание. П – половозрелые зверьки; Н – неполовозрелые.

ния должно включать не только совпадение средних расчетных и измеренных значений, но и соответствующих плотностей распределения. Подобная проверка адекватности возможна лишь в случае значительного объема измеренных выборок.

В качестве критерия согласия был использован метод "хи-квадрат". При оценке числа степеней свободы мы исходили из того, что параметры модели определены ранее по данным для лабораторных животных независимо от сравниваемой выборки зверьков из природных популяций. В этих условиях $f = N - 1$, где N – число интервалов, на которые разбивается диапазон измеренных концентраций.

На рис. 4.11, *А* приведены расчетная плотность вероятности содержания свинца в скелетах красных полевок с Южного Урала и гистограммы измеренных уровней элемента в соответствующих выборках. Оценка различий для самцов и самок показала их совпадение на уровне доверительной вероятности $0{,}6 < P < 0{,}5$ и $0{,}9 < P < 0{,}8$ соответственно.

Аналогичным образом критерий "хи-квадрат" применен нами для сравнения расчетных и измеренных распределений концентраций у половозрелых и неполовозрелых полевок обоего пола для участков С-3 и С-4.

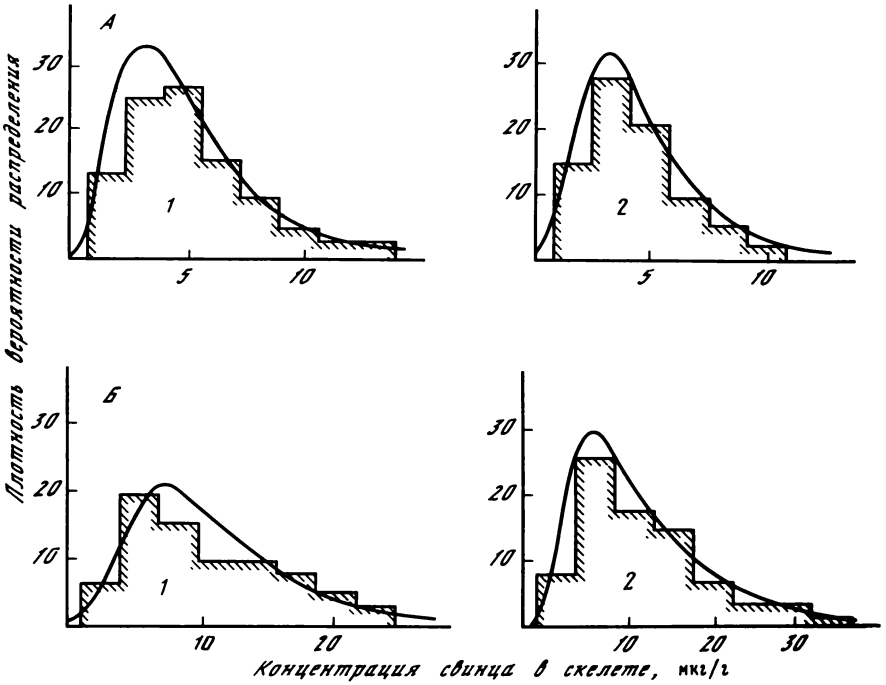


Рис. 4.11. Распределение концентраций свинца в скелетах красных полевок

А – у самцов (*1*) и самок (*2*) с участков Южного Урала; *Б* – общая выборка для участков С–3 (*1*) и С–4 (*2*). Гистограммы соответствуют измеренным содержаниям, сплошная линия – расчет по модели

Для всех анализируемых групп показано совпадение расчета и измерений с доверительной вероятностью не превышающей $P < 0{,}6$.

Мы рассмотрели уровни свинца у животных, принадлежащих различным функционально-возрастным группировкам, обитающим в условиях, идентичных с точки зрения уровней токсических элементов во внешней среде. С другой стороны, ряд факторов, главным образом физиологического и экологического характера, обусловливают различие в накапливаемых уровнях элементов у животных этих группировок. Поэтому реальная популяция, являясь совокупностью выделяемых групп, должна характеризоваться некоторым интегральным распределением концентраций, представляющем суперпозицию отдельных распределений в каждой группе с учетом их вклада в общую численность популяции.

Проблема учета численности и характеристики возрастного и полового состава природных популяций выходит за рамки настоящей работы, поэтому примем, что полученные нами выборки характеризуют реальный состав отдельных субпопуляционных групп без учета возможной избирательности отлова. Раздельно для каждой группировки рассчитывали распределение концентраций свинца в скелетах с учетом численности животных. Используя свойство аддитивности критерия "хи-квадрат", проводили суммирование в каждом интервале концентраций и получили расчет-

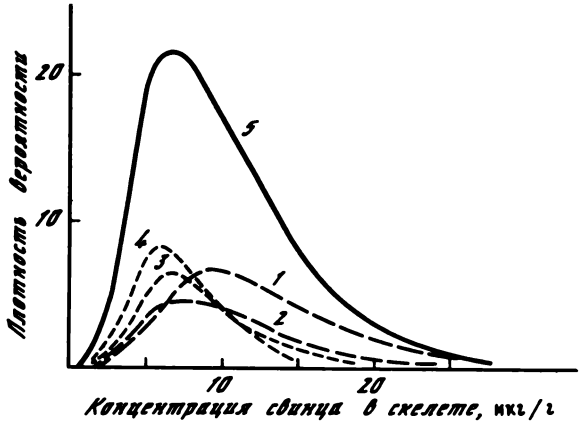


Рис. 4.12. **Распределение концентраций свинца в скелетах половозрелых самцов (*1*) и самок (*2*); неполовозрелых самцов (*3*) и самок (*4*) красных полевок с участка С–3. Кривая (*5*) соответствует распределению элемента в общей выборке**

ное интегральное распределение, характеризующее уровень элемента в модельной популяции.

В качестве примера на рис. 4.12 приведены расчетные распределения концентраций свинца в отдельных выборках животных с участка С-3, а также интегральное распределение концентраций в общей выборке.

Проверка адекватности таких оценок проведена нами для обобщенной выборки красной полевки с участков Южного Урала. Гипотеза о совпадении теоретического и эмпирического распределений концентраций может быть принята в этом случае с доверительной вероятностью $0{,}5 < P < 0{,}4$. Аналогичным образом проведена проверка адекватности расчетов для красных полевок с участков С-3 и С-4. Рис. 4.11, *Б* иллюстрирует соответствие теоретического и измеренного уровней свинца.

Все приведенные оценки относятся к красной полевке, являющейся доминантным видом на исследованных участках. Правомерность нашего подхода для других видов проверена для рыжей и серой полевок. Проведено сопоставление расчетных распределений концентраций свинца с соответствующими измерениями этих показателей для двух видов. С доверительной вероятностью $0{,}5 < P < 0{,}4$ (рыжая полевка) и $0{,}7 < P < 0{,}6$ (серая полевка) можно принять совпадение этих распределений.

Таким образом, во всех проанализированных случаях выдвигаемая гипотеза о совпадении расчетных распределений с эмпирическими может быть принята с высокой достоверностью. Исключение составляет выборка полевок с участка С-2, для которой различие достоверно.

Чтобы дать обобщенную характеристику проведенных оценок, мы воспользовались аддитивным свойством критерия "хи-квадрат". После суммирования этого показателя для всех изучаемых вариантов и суммирования соответствующего числа степеней свободы мы получили общую для всех участков величину Σx^2. С доверительной вероятностью $0{,}4 < P < 0{,}3$ может быть принята гипотеза о совпадении расчетных значений содержания свинца в скелетах с соответствующими измеренными концентрация-

Таблица 4.9

Расчетные и эмпирические концентрации цинка в скелетах красных полевок на различных участках

Район	Пол и возраст		Содержание в рационе, мкг/г	Наполнение ЖКТ, г сух. веса	Поступление, мкг/сут	Концентрация цинка в скелете, мкг/г		Критерий F
						расчет	измерено	
С-1	♂	П	83,2	3,14	261,2	168,3±84,1	132,8±49,4	1,95
	♀	П	8,2	2,63	218,8	133,3±66,7	144,7±57,8	0,26
	♂	Н	8,2	2,09	173,9	106,4±40,4	96,3±19,3	0,96
	♀	Н	8,2	1,69	140,6	91,4±34,8	100,9±20,5	0,65
С-2	♂	П	84,2	3,14	264,4	125,9±62,9	129,2±26,8	0,03
	♀	П	84,2	2,63	221,4	134,9±67,5	121,7±32,6	0,53
	♂	Н	84,2	2,09	176,0	107,7±40,9	111,6±26,6	0,05
	♀	Н	84,2	1,69	142,3	92,7±35,2	115,6±34,3	3,28
С-3	♂	П	78,5	3,14	246,5	117,4±58,7	127,8±46,9	0,51
	♀	П	78,5	2,63	206,4	93,0±46,5	126,7±47,1	5,26
	♂	Н	78,5	2,09	164,0	100,4±38,1	93,8±19,9	0,49
	♀	Н	78,5	1,69	132,7	95,4±36,3	98,3±28,5	0,10
С-4	♂	П	80,2	3,14	251,8	119,9±59,9	128,7±39,6	0,37
	♀	П	80,2	2,63	210,9	95,0±47,5	127,4±35,8	5,93
	♂	Н	80,2	2,09	167,6	113,2±43,0	114,3±23,0	0,43
	♀	Н	80,2	1,69	135,5	97,5±37,0	96,9±13,0	0,01

Примечание. П – половозрелые зверьки; Н – неполовозрелые.

ми, т.е. признана адекватность применяемых методов оценки уровней свинца у животных из природных популяций.

Накопление цинка. Имитацию накопления цинка в организмах красных полевок на тех же участках провели подобным же образом с учетом содержания элемента в растительности и рационах. Желудочно-кишечная абсорбция цинка принята равной 0,3.

Оценка ежедневного поступления цинка в организм полевок на всех участках и полученные расчетным путем содержания элемента в скелетах приведены в табл. 4.9. Там же представлены измеренные концентрации цинка в соответствующих выборках.

Применяемый нами критерий Фишера показал, что в 14 вариантах полученные расчетные значения совпадают с измеренными при уровне доверительной вероятности $0{,}99 < P < 0{,}95$. Исключение составляют половозрелые самки с участков С-3 и С-4 (табл. 4.9). Средняя по всем участкам и группам животных точность имитации при накоплении цинка в скелете красных полевок равняется 14,2% с незначительной вариацией этого показателя по участкам (от 13,3% для С-2 до 18% для участка С-1).

Ранее отмечено, что уровни цинка в скелетах красных полевок не зависят от участков обитания и пола животных. Наблюдаются лишь значимые возрастные отличия, поэтому при проверке совпадения расчетных и эмпирических распределений концентраций рассмотрены обобщенные по всем участкам две выборки: половозрелые и неполовозрелые зверь-

ки. В результате применения метода "хи-квадрат" показано совпадение спектров концентраций при уровнях доверительной вероятности равных соответственно $0,6 < P < 0,5$ и $0,2 < P < 0,10$.

Таким образом, на полученном материале для природных популяций мелких грызунов показано, что предлагаемые модели обмена свинца и цинка с достаточной адекватностью описывают закономерности накопления этих элементов животными, обитающими на исследованных участках Северного и Южного Урала.

Удовлетворительное совпадение распределений свидетельствует о том, что выделяемые важнейшие с точки зрения токсикокинетики этих элементов экологические факторы и параметры природных популяций (вид полевок, пол, возраст, состав рационов, наполненность ЖКТ) реально контролируют накопление токсических элементов в организмах зверьков.

С другой стороны, установленное соответствие между расчетом и реальными уровнями является важнейшим аргументом в пользу адекватности предложенных моделей обмена и корректности проведенной экстраполяции на животных из природных популяций.

5. ЗАГРЯЗНЕНИЕ ПРИРОДНЫХ ЭКОСИСТЕМ И ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПОПУЛЯЦИЙ МЕЛКИХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Рассмотренные в предыдущем разделе накопления токсических элементов животными являются лишь мерой воздействия техногенных загрязнителей на природные популяции грызунов.

В обсуждаемой проблеме важное значение имеет следующий этап – оценка состояния таких популяций. Несмотря на разнородность группировок, составляющих популяцию, а также множество возможных параметров, определяющих устойчивость и жизнеспособность природных сообществ, проблема количественной оценки состояния этого звена экосистемы требует формулировки некоторого интегрального показателя, однозначно и в градированной форме характеризующего состояние популяции в условиях техногенного загрязнения. Важно и другое: градированная форма обсуждаемого показателя является необходимым этапом последующей альтернативной оценки судьбы популяции – может ли она устойчиво существовать в этих условиях.

5.1. Оценка доли "пораженных" особей в природных популяциях грызунов

В качестве оценки состояния природных популяций грызунов мы рассматриваем долю зверьков, содержание токсических элементов в организме которых превышает некоторый критический уровень $C_{кр}$ в крови, подробно обсуждаемый в предыдущем разделе 3.4.

Различным признакам токсического действия конкретного элемента соответствуют отличающиеся значения $C_{кр}$. Несомненным приоритетом обладают ранние показатели токсического действия, непосредственно

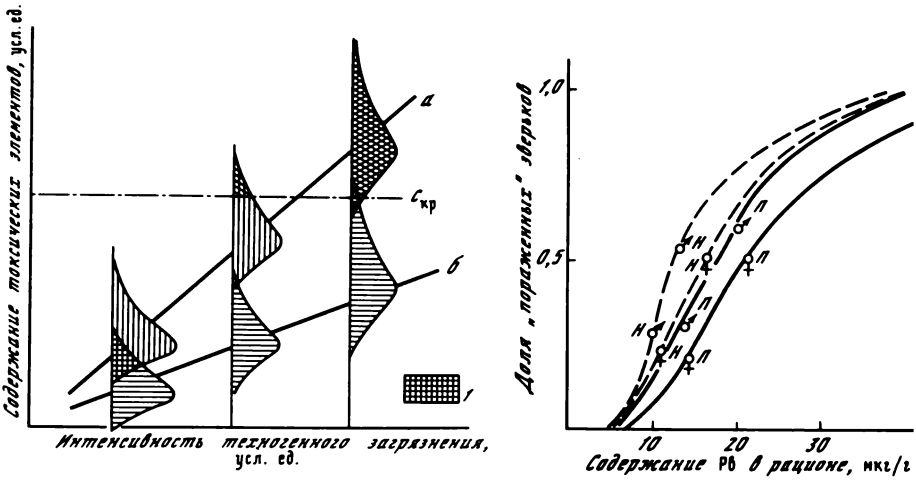


Рис. 5.1. Содержание токсических элементов у половозрелых (*а*) и неполовозрелых (*б*) животных в природных популяциях в зависимости от интенсивности техногенного загрязнения среды обитания

$C_{кр}$ – критический уровень элемента в организме. Доля "пораженных" особей (*1*)

Рис. 5.2. Чувствительность различных внутрипопуляционных группировок к воздействию свинца. Половозрелые самки (♀ П) и самцы (♂П); неполовозрелые самки (♀ Н) и самцы (♂Н)

влияющие на судьбу популяции: воздействие на репродуктивную функцию и выживаемость животных. Согласно изложенному ранее (раздел 3.4), критические уровни свинца и ртути в крови приняты равными соответственно 20–40 мкг/100 и 0,8–1,0 мкг/100 мл.

Располагая математическими моделями обмена и значениями $C_{кр}$, можно рассчитать любые режимы токсического воздействия на популяцию и оценить долю зверьков, у которых уровни элемента превысят $C_{кр}$.

Подобная оценка носит популяционный характер, поскольку она связана с отмеченной ранее структурированностью природных популяций по уровням элементов, содержащихся в выделяемых субпопуляционных группировках. Любые изменения уровня загрязнителя во внешней среде и у животных так же, как изменение возрастной и половой структуры популяции приводят к изменению в ней доли особей с повышенным содержанием элементов (рис. 5.1). Отмеченная на рисунке закономерность – повышенная чувствительность половозрелых зверьков – не всегда имеет место. Все определяется спецификой обмена конкретного элемента в организме животного.

Воздействие свинца. Мы проанализировали данные ряда авторов, исследовавших содержание свинца в организмах мелких грызунов [149, 182, 196, 222, 225, 226]. Показано, что в большинстве приводимых данных должен наблюдаться высокий процент "пораженных" особей. Низкие уровни поражения соответствуют контрольным участкам.

Так, по данным Робертса и соавт. [226], следует, что на старых отвалах шахт рыжие и пашенные полевки должны иметь, согласно нашему расчету, уровни свинца в крови равные 200–500 мкг/100 мл, что соответствует полному "поражению" животных в популяции.

Таблица 5.1

Оценка состояния популяций красной полевки на Южном и Северном Урале

Показатель	Районы				
	И	С-1	С-2	С-3	С-4
Концентрация свинца в рационе, мкг/г	3,05	5,08	6,30	7,50	8,30
Наполненность ЖКТ, г	2,93	3,14	3,14	3,14	3,14
Поступление свинца в кровь, мкг/сут	0,447	0,797	0,990	1,180	1,300
Концентрация свинца в крови, мкг/100 мл	5,75	10,28	12,77	15,22	16,80
Процент "пораженных" зверьков	0,1±0,01	0,8±0,02	2,3±0,50	5,5±2,41	8,1±4,03

Примечание. $C_{кр}$ = 30 мкг/100 мл; $f_{жкт}$ = 0,05.

Таблица 5.2

Оценка состояния популяции красной полевки на участке С-4

Показатель	Половозрелые		Неполовозрелые	
	самцы	самки	самцы	самки
Вес тела, г	26,3	27,8	14,8	13,9
Объем крови, мл	1,97	2,08	1,11	1,04
Наполненность ЖКТ, г	3,15	2,64	2,09	1,69
Содержание свинца в рационе, мкг/г	8,3	8,3	8,3	8,3
Поступление в кровь, мкг/сут	1,31	1,09	0,87	0,70
Концентрация свинца в крови, мкг/100 мл	17,12	13,60	20,60	17,40
Процент "пораженных" особей	8,0	2,8	14,0	8,8

Примечание. $C_{кр}$ = 30 мкг/100 мл; $f_{жкт}$ = 0,05.

Такой же высокий процент следует ожидать у животных, обитающих в придорожных экосистемах, когда уровни свинца в крови рыжей полевки и лесной мыши достигали 90 и 64 мкг/100 мл соответственно [196]. Высокие уровни элемента в крови (до 40–100 мкг/100 мл) и ожидаемые высокие меры поражения (до 90–100%) можно предвидеть у лесных мышей, по данным других авторов [182, 222, 225, 236].

Рассмотрим выборки с участков Северного и Южного Урала. При имитации обмена свинца при соответствующих режимах поступления элемента мы приняли, что объем крови составляет 7,5% веса тела, а желудочно-кишечная абсорбция – 5%. Результаты наших оценок приведены в табл. 5.1.

Как и следует ожидать, минимальные количества "пораженных" живот-

ных должны наблюдаться на Южном Урале (около 0,1%). На северных участках этот показатель возрастает, достигая 8% на участке С-4.

Мы не располагаем данными, которые позволили бы утверждать, что критические уровни токсических элементов у неполовозрелых и половозрелых зверьков отличаются. Наоборот, наши опыты показали идентичность летальных доз ртути для этих группировок [22]. Можно ожидать поэтому, что у животных выделяемых групп, несмотря на идентичные условия обитания, в силу установленных ранее различий уровней поступления и накопления токсического элемента будет различной и доля "пораженных" особей.

Мы проанализировали это явление для выборки животных с участка С-4 (табл. 5.2). Несмотря на то, что уровни свинца в скелете взрослых зверьков выше, чем у неполовозрелых, именно молодые животные оказались наиболее чувствительными к действию загрязнителя. У неполовозрелых самцов доля "пораженных" зверьков достигает 14% по сравнению со взрослыми самцами (8%) или самками (2,8%).

Это различие в чувствительности молодых и взрослых зверьков наиболее выражено для концентраций элемента в рационе, достигающих 15 мкг/г; при больших содержаниях свинца различия выравниваются, приближаясь к полному "поражению" популяции (рис. 5.2).

Повышенная чувствительность к воздействию свинца на молодых зверьков подчеркивалась многими авторами (см. например, [37]) и в рамках наших модельных представлений объясняется следующим.

Рассмотренные в предыдущем разделе уровни свинца в скелете полевок в силу метаболических особенностей костной ткани отражают медленные, продолжающиеся в течение всей жизни зверьков процессы депонирования. Стационарные уровни остеотропных элементов в скелете могут быть достигнуты за время, превышающее продолжительность жизни полевок. Иные процессы контролируют обмен этих элементов в мягких тканях организма и крови. Стационарные уровни здесь достигаются в течение месяца, поэтому у молодых и взрослых зверьков концентрация свинца в крови определяется лишь уровнем ежедневного поступления элемента. Отношение "поступление свинца в кровь–объем крови" у взрослых самцов и самок равно 0,66 и 0,53; у молодых зверьков соответственно 0,78 и 0,67. Именно это отношение определяет содержание свинца в крови и долю "пораженных" особей.

Прямым подтверждением высказанному являются данные, приводимые Штеенхоутом [238]. Показано, что концентрация свинца в крови детей и юношей (возраст от 4 до 17 лет) достоверно выше, чем у взрослых лиц, проживающих в условиях промышленного города.

Воздействие ртути. В работе Балла и соавт. [158] проведено исследование уровней ртути в почвах, растительности, рыжих полевок и лесных мышей на двух участках, расположенных на расстоянии 0,5 км (загрязненный район) и 10 км (контрольный район) от источника техногенного атмосферного выброса паров элементарной ртути. Приводимые данные по концентрации ртути в воздухе и растительности позволяют имитировать условия поступления токсического элемента к мелким грызунам, рассчитать возможные его уровни в крови, а также оценить ожидаемую долю "пораженных" зверьков в популяции.

Таблица 5.3

Расчет концентраций ртути в крови и доли "пораженных" зверьков при различном времени функционировании источника и расстояниях от него [12, 14]

Расстояние, км	Концентрация ртути в растительности, мкг/г	Поступление ртути в кровь, мкг/сут	Концентрация ртути в крови, мкг/100 мл	Процент "пораженных" животных
		Через 5 лет		
0,5	0,1	0,035	0,45 ± 0,18	4,5
1,0	0,08	0,028	0,36 ± 0,14	1,2
2,0	0,044	0,015	0,20 ± 0,08	0,1
		Через 20 лет		
0,5	0,13	0,046	0,59 ± 0,24	18,4
1,0	0,10	0,035	0,45 ± 0,18	4,5
2,0	0,06	0,021	0,27 ± 0,11	0,13
		Через 50 лет		
0,5	0,15	0,053	0,68 ± 0,27	27,4
1,0	0,12	0,042	0,54 ± 0,21	11,0
2,0	0,07	0,024	0,31 ± 0,12	0,4
		Через 100 лет		
0,5	0,16	0,056	0,72 ± 0,29	32,1
1,0	0,125	0,044	0,56 ± 0,22	13,6
2,0	0,08	0,028	0,36 ± 0,14	1,1

Установлено, что общее ежедневное поступление ртути в кровь (1,33 мкг/сут) обусловлено главным образом его поступлением с пищей. Доля легочного пути поступления не превышает долей процента этой величины. Уровни ртути в крови животных на загрязненном участке достигают 17 мкг/100 мл, что почти в 40 раз превышает таковой у животных с контрольной зоны. В соответствии с принятым нами $C_{кр}$ для ртути в крови, равным 0,8 мкг/100 мл, доля "пораженных" животных возрастает с 4,5 у контрольных до 100% у загрязненных зверьков.

Закономерность постепенного снижения доли "пораженных" особей по мере удаления от источника воздушных выбросов не вызывает сомнения, однако необходимо отметить, что речь идет об условной популяции грызунов, строго локализованной в месте отбора проб растительности. Несмотря на то, что любые пространственные перемещения зверьков могут исказить эту картину, подобные оценки представляются нам оправданными при характеристике среды обитания мелких грызунов и динамики изменения ее качества во времени и по мере возрастания интенсивности загрязнения.

Эти вопросы рассмотрены нами на примере мощного источника атмосферной эмиссии ртути мощностью 70 кг/сут [12, 14], что примерно равно выбросам элемента при работе на угле крупной тепловой электростанции [39]. Было рассчитано возможное содержание ртути в растительности на различных расстояниях от источника спустя 5, 20, 50 и 100 лет его

непрерывной работы. Поскольку содержание ртути в рационе мелких грызунов определяется уровнем элемента в растительности на этих участках, то могут быть рассчитаны его концентрации в крови зверьков и ожидаемая доля "пораженных" особей в популяции. На расстоянии в 0,5 км через 20 лет после начала загрязнения содержание ртути в крови грызунов достигает 0,6 мкг/100 мл, а доля "пораженных" зверьков – 20%. При принятых нами условиях на расстояниях свыше 2 км влияние выбросов ртути на состояние природных популяций мелких грызунов не будет существенным (табл. 5.3).

Наши оценки относятся к идеальным условиям равномерной по всем азимутам воздушной эмиссии загрязнителя. Наличие преимущественных ветров и локальных условий рельефа местности могут в значительной мере влиять на концентрацию элемента в приземном слое воздуха и, следовательно, на его уровни в растительных и животных объектах.

Встает вопрос, в какой мере приводимые оценки доли "пораженных" зверьков соответствуют реальной ситуации. Естественно, что при тех уровнях свинца, которые определены нами в экосистемах Северного и Южного Урала, не удается диагностировать наличие первичных признаков поражения у красных полевок даже на тех участках, где ожидаемая частота признаков токсического действия достигает 14%.

В цитируемых работах, как правило, подобная задача либо не ставится, либо авторам не удается обнаружить какие-либо отклонения от нормы для выбираемых показателей токсичности [61, 196, 197]. Нам известны лишь данные Робертса и соавт. [226], которые анализировали состояние полевок (рыжих и пашенных) и лесных мышей, обитающих на старых отвалах шахт. Высокие уровни свинца у грызунов, достигающие 40 мкг/г и соответствующие по нашим оценкам 100% "поражению" популяции, сопровождались проявлением некоторых признаков токсического действия. Авторы установили гистологические изменения в тканях почек. Подобные патологические изменения отмечаются при свинцовой интоксикации у лабораторных крыс [37, 68, 115]. Отсутствие других признаков, типичных для этого вида воздействия (невропатия, остеопатия, конкретные биохимические сдвиги) [248], хорошо диагностируемые в лабораторных условиях и отсутствующие у зверьков в природных популяциях, не позволяет, по мнению авторов, с определенностью говорить о наличии свинцового отравления.

Специфические признаки воздействия свинца (подавление активности дегидратазы δ-аминолевулиновой кислоты в крови и почках, гистологические изменения в почках) определены при анализе серых крыс из городских и сельских популяций [163]. Высокие уровни поступления элемента к животным с воздухом и пищей, достигающие по оценкам авторов нескольких миллиграмм в сутки, позволяют в этом случае с определенностью судить о наличии типичной свинцовой интоксикации.

Проявление неспецифических признаков токсического действия (изменение некоторых морфофизиологических показателей печени и селезенки, митотической активности некоторых тканей) отмечены Г.Д. Катаевым при анализе сообщества мелких млекопитающих, обитающих на Кольском Севере в условиях неидентифицированного техногенного загрязнения [62].

Таким образом, мы располагаем теоретическими оценками состояния природных популяций мелких млекопитающих, основанных, с одной стороны, на представительном токсикологическом материале, полученном в строгом лабораторном эксперименте; с другой – на математических моделях обмена, адекватность которых для природных популяций установлена с достаточной достоверностью.

В то же время прямая диагностика состояния животных в выборках в большинстве случаев не подтверждает теоретические оценки или не позволяет уверенно связать наблюдаемые отклонения от нормы (как правило, слабо выраженные и неспецифические по своим проявлениям) с влиянием конкретного, интересующего нас загрязнителя.

Подобное несоответствие мы видим в следующих возможных причинах.

1. Прежде всего о применении термина "пораженные" животные. При установлении критических уровней токсических элементов мы имели в виду наличие первичных признаков токсического действия, связанных с поражением репродуктивных функций животных или с изменением в функционировании ЦНС. В первом случае речь идет о целом комплексе неспецифических проявлений (изменение сперматогенеза, различные формы эмбриотоксического действия, включающие повышенную эмбриональную смертность), которые при низких уровнях воздействия часто не поддаются прямой диагностике. Практически невозможно установить в природных популяциях и наличие у животных признаков поражения ЦНС, выраженных в изменении двигательной активности зверьков, их повышенной возбудимости или торможения, в изменении условных рефлексов и т.д. Эти отклонения ведут к неадекватной реакции зверьков на изменение внешней обстановки и являются мощным фактором избирательной элиминации "пораженных" особей хищниками.

2. В отличие от растительных объектов мелкие млекопитающие способны к мобильному перемещению по территории. Признаки токсического действия и связанное с этим стрессовое состояние животных могут явиться причиной активной миграции зверьков с загрязненных участков. Это "очищение" популяции от "пораженных" особей может объяснить несовпадение теоретических и эмпирических оценок. Эта же повышенная миграция зверьков с загрязненных участков может явиться причиной наблюдаемого некоторыми авторами обеднения видового состава мелких млекопитающих на территориях, подверженных интенсивному техногенному загрязнению (см., например, данные Г.Д. Катаева [62]).

3. Наличие признаков токсического действия возможно установить при сравнении показателей в выборках животных, отловленных на контрольном участке и в зоне повышенных уровней загрязнителя. Низкие уровни ожидаемых эффектов, их высокая пластичность и неспецифичность проявления – все это с особой остротой ставит вопрос об идентичности зон отлова. Однако в настоящее время мы не располагаем сведениями о влиянии разнообразных природных факторов (исключая токсические элементы) на анализируемые показатели, поэтому требование аналогичности условий обитания животных не может быть реализовано в полной мере при выборе участков.

4. Несмотря на трудности прямой диагностики состояния животных,

перечисленные показатели токсического действия являются ведущими демографическими факторами, определяющими судьбу популяции. Естественно, что любые изменения плодовитости животных, включающие эмбриональную смертность и сниженную жизнеспособность потомства, а также выживаемость взрослых особей, должны реализоваться в особенностях динамики численности популяции.

Добавим к этому, что устойчивость популяционных группировок в значительной мере основывается на сложнейших формах поведения животных. Любые отклонения в поведенческих реакциях зверьков чревато опасностью не только для "пораженных" особей, но может привести к нарушению механизмов популяционной устойчивости [137, 176]. Однако подобный анализ динамики двух популяций не исключает отмеченного выше требования идентичности сравниваемых участков по многочисленным экологическим условиям существования.

Необходимо считаться также с пространственной неоднородностью размещения животных, не совпадающей с полями загрязнения. Связанные с этим миграционные потоки животных из смежных зон нивелируют возможные различия в динамике численности.

5. Нельзя исключить и избирательность применяемых методов отлова. Было показано, что в процессе многодневного отлова в ловушки или давилки в первые сроки преимущественно идут крупные, наиболее активные зверьки [80]. В условиях техногенного загрязнения это может нарушить репрезентативность анализируемых выборок.

Таким образом, упомянутые популяционные механизмы поддержания устойчивости природных популяций могут существенно модифицировать ожидаемую реакцию популяции, которую мы прогнозируем, основываясь на проявлениях токсичности на организменном уровне. Вместе с тем слабая изученность популяционных механизмов поддержания численности не позволяет в полной мере оценить возможные последствия для природных популяций определенного нами расчетным путем "груза" неполноценных особей. В этих условиях мы можем ориентироваться лишь на существенное упрощение ситуации.

При наличии адекватных математических моделей динамики численности грызунов применяемый теоретический метод оценки может быть реализован для прогноза судьбы популяции, обитающей в условиях конкретных уровней загрязнения природных экосистем.

5.2. Прогноз состояния природных популяций мелких грызунов (математическое моделирование динамики численности)

Рассмотрим некоторую условную популяцию грызунов с численностью неполовозрелых зверьков $M_1(t)$, половозрелых самок $M_2(t)$ и самцов $M_3(t)$ [14]. Система разностных уравнений, описывающая динамику такой модельной популяции будет

$$\begin{aligned} M_1(t) &= M_2(t) \cdot \gamma \cdot r; \\ M_2(t) &= 0{,}5\,\delta \cdot M_1(t) + \gamma \cdot M_2(t); \\ M_3(t) &= 0{,}5\,\delta\, M_1(t) + \gamma\, M_3(t), \end{aligned} \tag{5.1}$$

где γ и δ выживаемости в период между пометами зверьков группы M_2, M_3 и M_1 соответственно; r — средняя численность детенышей в помете каждой самки. При ежемесячной частоте пометов сезон размножения длится τ месяцев. Если динамика такой популяции описывается периодическими подъемами численности в период сезона размножения (весна—лето—осень) и спадами в период зимовки, то вектор решения $\vec{N}(t)$ в один и тот же момент цикла (весной)

$$\vec{N}(t+1) = \vec{N}(t) \cdot \lambda^{\tau}_{max} \cdot \epsilon,$$

где $\lambda_{max} = 0{,}5(\gamma + \sqrt{\gamma^2 + 2\,\delta \cdot \gamma \cdot r})$, а ϵ соответствует выживаемости в зимний период. Численность популяции поддерживается на постоянном уровне, если кратность прироста численности за год $K = \lambda^{\tau}_{max} \cdot \epsilon = 1$. При условии $K < 1$ популяция постепенно вымирает.

Можно оценить время T, в течение которого численность популяции от нормального уровня $\vec{N}_0$ снизится до уровня $\vec{N}_{min}$

$$T = \frac{\ln(\vec{N}_0/\vec{N}_{min})}{\ln(1/K)}.$$

В настоящем варианте модели речь идет лишь о самом общем описании динамики численности зверьков с выделением некоторых динамических параметров, которые представляются нам наиболее существенными с точки зрения ожидаемых последствий техногенного загрязнения.

Пусть p соответствует доле "пораженных" животных в популяции. Особи этой группы имеют в n и m раз пониженную выживаемость и плодовитость соответственно. Можно показать, что в этом случае

$$\lambda_{max} = 0{,}5\,(B_2 + \sqrt{B_2^2 + 4B_1A}),$$

где

$$A = \gamma \cdot r \cdot (1 - p\,(1 - 1/m \cdot n)),$$

$$B_1 = 0{,}5\,\delta(1 - p(1 - 1/n)),$$

$$B_2 = \gamma(1 - p\,(1 - 1/n)).$$

Определяемая в этих условиях кратность прироста численности за год $K = (1 - p(1 - 1/n) \cdot \lambda^{\tau}_{max} \cdot \epsilon$ позволяет оценить время T, в течение которого численность популяции снизится до заданного уровня.

В качестве примера рассмотрим ситуацию, которая описана ранее для условий длительного функционирования источника техногенных воздушных выбросов ртути (табл. 5.3). В наших оценках приняты популяционные параметры, хорошо описывающие динамику численности популяции мелких грызунов: $\gamma = 0{,}8$ 1/мес, $\delta = 0{,}4$ 1/мес, $\epsilon = 0{,}5$ 1/мес; длительность периода размножения равна четырем месяцам, а средняя величина помета $r = 3{,}5$ шт. Примем также, что в результате токсического действия ртути пораженные зверьки имеют вдвое меньшую выживаемость и плодовитость $(n = m = 2)$. Состояние такой популяции можно характеризовать временем, в течение которого благодаря токсическим проявлениям у "пораженной" части популяции общая численность зверьков снизится в 10 раз.

Популяция мелких грызунов, обитающая в биоценозе, расположенном

на расстоянии 1 км от такого источника, спустя 50 лет после начала техногенных выбросов может быть характеризована временем T = 19 лет (за это время ее численность снизится в 10 раз). Спустя 100 лет "работы" источника это время будет не более 11 лет[1].

Приведенные оценки носят иллюстративный характер, поскольку речь идет о существенно модельных популяциях, в функционировании которых не учитываются важнейшие моменты (возможное пополнение или уменьшение популяции за счет мигрантов, адаптивно-приспособительные реакции животных, направленный отбор резистентных особей и т.д.). Необходимо учитывать также определенный произвол при выборе популяционных параметров. В частности, принятое нами десятикратное снижение численности в реальных условиях нестабильности комплекса природных условий и связанных или не связанных с этим колебаниях численности, не всегда может означать критическую ситуацию для популяции, ведущую к ее вымиранию.

В этом отношении сошлемся на работу И.Е. Бененсона и О.Д. Жигальского [26], которые методом стохастического имитационного моделирования показали, что ухудшение условий существования природных популяций (снижение выживаемости и плодовитости) ведет к стабилизации весенней численности зверьков, что в значительной мере определяет и стабилизацию общей численности популяции.

Отмеченные закономерности подтверждаются наблюдениями над природными популяциями. В исследованиях Л.М. Сюзюмовой и А.Р. Карагезяна показано, что в условиях молибденовой геохимической провинции наблюдается бо́льшая устойчивость структуры и динамики численности популяции кустарниковой полевки и лесной мыши по сравнению с контрольными участками [119].

Поскольку техногенное загрязнение среды носит, как правило, локальный характер, включая полностью или частично стации обитания мелких грызунов, то миграционные потоки зверьков могут оказать решающее влияние на судьбу популяции. Поэтому применяемые модели динамики численности непременно должны отражать пространственный характер размещения стаций обитанию животных.

Модель И.Е. Бененсона и О.Ф. Садыкова [27]. В последнее время внепространственные точечные модели, аналогичные рассмотренной выше, описывающие динамику популяций и сообществ под влиянием различного рода эндогенных и экзогенных факторов, изучены в общей аналитической форме достаточно полно (см., например, [99, 116]). Но многие важные вопросы экологии популяций, требующие для своего решения учета пространственных связей биосистем и их элементов, оказались недостаточно исследоваными. Прежде всего это относится к моделированию популяционной динамики животных, способных к значительным и направленным перемещениям в пределах занимаемой популяцией территории. Установленная сложная пространственная структура популяций мелких млекопитающих [112, 129] и характерная для них высокая

---

[1] Мы не обсуждаем возможное качественное и количественное изменение состояния фитоценоза – среды обитания грызунов и, как следствие этого, его непригодность к нормальному функционированию природных популяций млекопитающих.

подвижность и миграционная активность не позволяют нам надеяться на адекватное описание их популяционной динамики точечными моделями. Это положение справедливо как в отношении использования точечных моделей для описания динамики локальных группировок на том или ином конкретном участке, так и в отношении описания динамики популяции в целом, когда предполагается равномерное размещение по территории в каждый момент времени [14, 26].

Обычное разделение используемых для описания популяционной динамики моделей на аналитические и имитационные особенно ярко проявляется при рассмотрении пространственных моделей популяций. Аналитические модели практически всегда строятся на основе описания пространственных перемещений организмов как композиции случайной диффузии и переноса [216]. Такие модели основаны на физических представлениях о диффузии молекул и исходят из предположения, что у диффундирующих объектов нет памяти и внутренней тенденции к перемещению. В отношении млекопитающих эти условия не выполнимы. По этой причине для изучения популяционных реакций на техногенное загрязнение среды мы использовали пространственную имитационную модель, предложенную И.Е. Бененсоном и О.Ф. Садыковым [27], которая не предполагает тождественности перемещения молекул и животных и учитывает специфику использования последними жизненного пространства, связанную с активным выбором участков для размножения, устройств убежищ, мест кормежки и перемещения. Используемая модель учитывает знание животными достаточно большой территории вокруг мест постоянного обитания и их способности к быстрым и далеким перемещениям.

Неравномерность экологической нагрузки в силу разной интенсивности действия поллютантов из-за особенностей мезорельефа и розы ветров мы рассматриваем как дополнительную предпосылку реализации именно пространственного подхода к изучению техногенного воздействия на популяцию. Неравномерность размещения источников, наличие вокруг каждого из них нескольких зон с различной интенсивностью поражения, сложный характер наложения таких зон в случае нескольких источников, а также свойственная природным популяциям пространственная гетерогенность могут быть учтены при рассмотрении состояния и судьбы природных популяций мелких грызунов.

Рассмотрим основные положения использованной модели [27].

1. Каждая популяция мелких млекопитающих базируется на одной или нескольких стациях резервации. К резервациям приурочено "ядро" популяции, которое составляют особи, характеризующиеся наибольшей интенсивностью размножения. Резервации окружены стациями несколько худшего качества, но также обеспечивающими нормальное течение процессов воспроизводства в популяции. Значительные по площади зоны плохого качества имеют ограниченное значение для воспроизводства вида. Таким образом, рассматриваемая территория подразделена на несколько зон, которые в различной мере пригодны для существования мелких млекопитающих. Существующие в конкретной зоне условия обитания определяют выживаемость, интенсивность и продолжительность размножения приуроченной к ней внутрипопуляционной группировки,

а также допустимую предельную плотность особей исследуемого вида животных на участках, соответствующих по своим качествам зоне данного типа.

Примем в дальнейшем, что наилучшие условия существования в стациях (участках), обозначенных нами Ст-1, несколько худшие условия в стациях Ст-2, еще более неблагоприятные условия в буферной зоне. Для упрощения самцы в модели не учитываются, поскольку вклад самок в создание экологической плотности представляется нам решающими вследствие свойственного им жесткого территориализма.

2. Выделяемые в модели стации и буферная зона заселяются зверьками из других участков при достижении критической плотности их населения. Принципиальное отличие буферной зоны состоит в том, что в ней невозможно размножение животных. Взрослые особи "знают" всю популяционную территорию и при достижении критической плотности в зоне Ст-1, "лишние" зверьки имеют возможность мгновенно, за один временной шаг модели, переместиться в местообитание, соответствующее второму типу (Ст-2) или в буферную зону. Если по какой-либо причине плотность зверьков в стации Ст-1 стала ниже критической, а стация Ст-2 и буферная зона обитаемы, то освободившиеся участки мгновенно занимают особи из этих зон.

3. В каждой стации животные подразделены на четыре функционально-возрастные группы, различающиеся стадиями онтогенеза и характером участия в размножении: а) неполовозрелые особи (Ю); б) половозрелые, не участвующие в размножении (САД); в) половозрелые, размножающиеся (АД); г) беременные самки (Б).

Во всех описанных во втором пункте перемещениях первыми "мигрируют" половозрелые животные, а наиболее оседлыми являются беременные и кормящие самки.

4. Как было показано авторами модели [27], сравнительное "качество" зон разного типа удобно характеризовать кратностью прироста численности в ней за год. Этот интегральный популяционный показатель однозначно определяется по параметрам размножения и смертности животных (табл. 5, 4), т.е. непосредственно связан с такими характеристиками состояния организма, по которым в первую очередь следует ожидать проявление упомянутых ранее первичных признаков токсического действия. В нашем случае кратность прироста численности равны 2,0 и 0,9 для стаций Ст-1 и Ст-2 соответственно. Эта кратность ежегодного прироста соответствует приросту населения популяционного ядра и прилежащих к нему субоптимальных стаций в годы со средними погодно-климатическими условиями для районов Южного Урала.

5. В качестве примера примем, что популяционное ядро (Ст-1) занимает площадь 5 га, субоптимальные местообитания (Ст-2) занимают 20 га, буферная зона составляет 75 га. Основные демографические параметры моделируемой популяции соответствуют условиям обитания красной полевки в районе массива Иремель (табл. 5.4).

Было рассмотрено несколько вариантов воздействия техногенного загрязнения на популяцию [23].

I. Имеется лишь стация Ст-1 и буферная зона. Токсический элемент действует лишь в пределах зоны Ст-1 и вызывает снижение плодовитости

Таблица 5.4

Демографические параметры модельной популяции и характеристика стаций обитания

Параметр модели	Стации обитания		
	Ст-1	Ст-2	Буфер
Выживаемость зверьков, 1/мес.			
Летом			
молодые	0,43	0,38	–
САД	0,73	0,69	0,69
АД	0,83	0,78	–
Б	0,83	0,78	–
Зимой			
молодые	0,43	0,38	–
САД	0,73	0,69	0,40
АД	0,73	0,69	–
Б	0,73	0,69	–
Критические плотности зверьков, 1/га			
САД + АД + Б			
летом	30	20	–
зимой	60	40	–
АД + Б		10	–
летом	20		
зимой	0	0	–
Число самок в помете, шт.			
на чистой территории	3,5	3,5	–
на загрязненной территории	2,0	2,0	–
Кратность прироста численности за год при низкой весенней численности	2,0	0,9	–
Площадь стаций, га	5,0	20,0	75,0

Примечание. САД – половозрелые самки, не участвующие в размножении; АД – половозрелые самки, участвующие в размножении; Б – беременные.

зверьков с 3,5 до 2,0 (рис. 5.3, вариант I). Подобный режим приводит почти к 20-кратному снижению численности грызунов в течение десяти лет загрязнения (кривая *А*, рис. 5.3). Наличие на этой же территории второй стации (Ст-2, вариант II), не подвергающейся токсическому воздействию, обеспечивает лишь незначительное и кратковременное поддержание численности зверьков в стации Ст-1. Затем численность популяции выходит на низкий уровень, определенный в варианте I (кривая *Б*, рис. 5.3, *а*). Полученный результат иллюстрирует тот факт, что даже локальное воздействие загрязнителя на ядро популяции (Ст-1) приводит к значительному опустошению смежных территорий, неподверженных прямому загрязнению (кривая *Б*, рис. 5.3, *б*).

II. Воздействие техногенного загрязнения на большую территорию второстепенных стаций (Ст-2, вариант III), реализованное в том же снижении плодовитости с 3,5 до 2,0, приводит почти к 4-кратному снижению численности зверьков в этой зоне. Однако в этом случае за счет постоянного при-

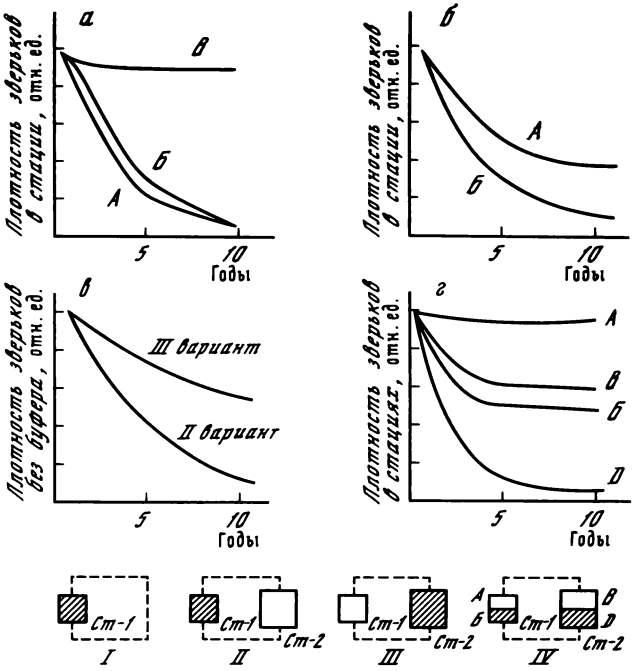


Рис. 5.3. Изменение плотности населения мелких грызунов в отдельных стациях при имитации на модели условий техногенного загрязнения среды обитания

I – воздействие загрязнения на стации Ст-1 при отсутствии стации Ст-2; *II* – то же при наличии незагрязненной стации Ст-2; *III* – загрязнение распространяется лишь на Ст-2; *IV* – загрязнению подвержены частично стации Ст-1 и Ст-2. Заштрихованная площадь условно соответствует зоне техногенного загрязнения; *а*: кривая *А* – общее снижение численности зверьков (вариант I); *Б* – то же в стации Ст-1 при варианте II; *В* – численность животных в стации Ст-1 при III варианте загрязнения; *б* – снижение численности на территории Ст-2 при варианте II (*Б*) и варианте III (*С*); *в* – общее снижение численности при II и III вариантах загрязнения; *г* – снижение численности зверьков в чистой (*А*) и загрязненной (*Б*) частях стации Ст-1, соответственно *С* и *Д* для стации Ст-2

Заштрихованная площадь условно соответствует зоне техногенного загрязнения (объяснения в тексте)

тока мигрантов из Ст-1 численность зверьков устанавливается на уровне, почти в четыре раза превышающем полученный в варианте II, при воздействии токсического агента на ядро популяции (сравнить кривые *Б* и *А*, рис. 5.3, *б*).

Отметим также, что численность зверьков в стации Ст-1 в данном варианте практически остается неизменной (кривая *В*, рис. 5.3, *а*).

Тот факт, что наиболее серьезные последствия для природных популяций грызунов следует ожидать в случае совпадения полей загрязнения и зон преимущественного обитания зверьков, иллюстрируется общим, не связанным с конкретными стациями, снижением численности грызунов в моделируемом районе (рис. 5.3, *в*).

III. Более реальной представляется нам ситуация, когда токсическому воздействию подвергается часть территории стаций обоего типа (вариант IV). Естественно, что и в этом случае наблюдается закономерное сни-

жение численности во всех стациях: минимальная в чистой зоне Ст-1 (кривая *А*, рис. 5.3, *г*); максимальная – в загрязненной части Ст-2 (кривая *Д*, рис. 5.3, *г*). В этом варианте мы убеждаемся вновь, что зона, в которой следует ожидать снижение численности животных, в том числе и ниже критической, может значительно превышать загрязненную территорию. Так, в нашем варианте загрязнению подвергнуты 2,5 и 10 га стаций Ст-1 и Ст-2 соответственно. Наиболее значимые последствия этого воздействия (двукратное и более снижение численности) сказывается на площадях в 22,5 га. Лишь в незагрязняемой части стации Ст-1 этот эффект выражен слабо (кривая *А*, рис. 5.3, *г*).

Таким образом, рассматриваемые варианты техногенного загрязнения, учитывающие пространственное распределение стаций обитания мелких грызунов и полей загрязнения, убеждают нас в том, что последствия такого воздействия могут выходить за рамки зоны прямого токсического действия, оказывая значительное влияние на смежную территорию. С другой стороны, проведенный анализ подчеркивает особую значимость пространственно-функциональной гетерогенности природных популяций [135], позволяющую им поддерживать свою жизнеспособность даже в условиях интенсивного техногенного загрязнения среды.

6. БИОЛОГИЧЕСКОЕ КОНЦЕНТРИРОВАНИЕ ТОКСИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ ТРОФИЧЕСКИМИ УРОВНЯМИ ПРИРОДНЫХ ЭКОСИСТЕМ

При изучении биогенного круговорота токсических элементов, обусловленного жизнедеятельностью мелких млекопитающих, следует подчеркнуть два аспекта проблемы [98]. Основное внимание в предыдущих разделах мы уделили возможности оценки состояния природных популяций, обитающих в условиях техногенного загрязнения.

С другой стороны, следует подчеркнуть роль популяций мелких млекопитающих в общей системе круговорота токсических элементов в природных экосистемах. Известна важнейшая их роль в разложении и минерализации растительного органического вещества (см., например, [1, 98]). Это способствует не только прямой интенсификации круговорота техногенных загрязнителей, накапливаемых растениями, но и в ряде случаев сопровождается биологической трансформацией химических ингредиентов, содержащих токсические элементы. Показано, например, что за счет микрофлоры нижних отделов кишечника млекопитающих происходит активная биотрансформация солей неорганической ртути в ее органическую форму (метил- и диметилртуть [175]). Это приводит к обогащению биоценозов подвижной и более токсической формой элемента.

Вместе с тем подвижные консументы способствуют переходу загрязнителей к животным высших трофических уровней.

В рамках обсуждаемой проблемы воздействия техногенных загрязнителей на компоненты природных экосистем оценка трофической передачи поллютантов от растительных объектов к животным-фитофагам и далее

к хищным животным может иметь особое значение, поскольку часто именно высшие трофические уровни оказываются наиболее уязвимыми в условиях загрязнения природной среды (например, широко известны случаи гибели хищных птиц в Швеции и США).

Из сложного комплекса факторов, влияющих на переход токсических элементов по пищевым цепям, отметим наиболее существенные.

1. Содержание токсических элементов в организмах животных определяется структурами пищевых рационов и содержанием в них загрязнителя. Ранее было показано, что у грызунов концентрация свинца в скелете пропорциональна содержанию элемента в растительности, входящей в состав рационов зверьков.

2. Важнейшее значение имеют количество потребляемого корма и уровень абсорбции элемента в ЖКТ ($f_{жкт}$). Последняя связана с особенностями физиологии пищеварения и может изменяться в широких пределах. Ранее мы отмечали низкие значения $f_{жкт}$ (от 3 до 10%) неорганических соединений ртути и свинца. Абсорбция цинка в ЖКТ, вероятно, контролируется механизмами поддержания гомеостаза элемента и в норме может быть от 20 до 40% [3, 77]. Максимальной абсорбцией обладают органические соединения тяжелых металлов, которая, например, для метилртути достигает 90–95% [71].

3. Важным обстоятельством является пищевая доступность элемента ($f_д$). Речь идет о доле загрязнителя, депонируемой в тканях, полностью или частично недоступной пищевому усвоению в ЖКТ хищника (костная ткань, волосяные покровы мелких млекопитающих). Это в первую очередь относится к остеотропным элементам, преимущественно депонируемым в костных структурах. Так, до 90% всего свинца в организме, сосредоточенного в скелете, проходит транзитом через кишечник хищника и лишь 10% элемента, содержащегося в прочих мягких тканях, доступно пищевому усвоению. Аналогичным образом общее количество цинка, содержащегося в скелете, достигает 40% [51].

Ртуть, преимущественно депонируемая в мягких тканях, практически полностью доступна усвоению ($f_д = 1$).

Ежедневное поступление токсического элемента в кровь может быть определено

$$P = m_Р C_Р f_{жкт} f_д, \qquad (6.1)$$

где $m_Р$ и $C_Р$ – количество потребляемого ежедневно корма и средняя концентрация элемента в рационе.

Таким образом, транспорт токсических элементов по пищевым цепочкам контролируется рядом экологических, физико-химических и физиологических барьеров, специфичных для каждого загрязнителя, ограничивающих или, наоборот, способствующих накоплению элементов каждым трофическим уровнем.

Подвижность элемента будем выражать через коэффициент накопления (КН), равный отношению концентраций элемента на определенном трофическом уровне к его содержанию в растительности

$$КН_1 = \frac{C_{фитофаги}}{C_{растительность}},$$

$$КН_2 = \frac{C_{хищники}}{C_{растительность}},$$

где $C_{растительность}$, $C_{фитофаги}$, $C_{хищники}$ – соответственно концентрации токсических элементов в растительности, в организмах фитофагов и хищников, отнесенных к сухому весу.

Мы располагаем необходимыми данными для теоретической оценки КН исследованных элементов, рассматривая в качестве модельной трофической цепочки систему, состоящую из растительности, фитофагов (полевки) и хищников (ласки). Выбор хищника (род Mustela) обусловлен тем, что эти животные являются типичными миофагами, потребляющими исключительно мелких млекопитающих [84, 125]. В отличие от других хищных млекопитающих и птиц ласки обитают на ограниченной территории, отражая тем самым уровни элементов в объектах внешней среды, включая мелких грызунов, на локальной местности [112].

На участках Южного Урала животные попадали в конуса, расставленные для отлова бурозубок и полевок.

Для оценки накапливаемых уровней токсических элементов воспользуемся математическими моделями обмена (гл. 2), позволяющими рассчитать их стационарные концентрации при различном поступлении загрязнителя с пищей.

Мы не рассматривали модели обмена токсических элементов в организмах хищников (ласки). В первом приближении будем считать справедливым вводимое ранее аллометрическое соотношение применяемое для оценки констант переноса $K_{i,j}$ моделей (раздел 3.1). Средний вес ласок принят равным 50 г [125], вес полевок – 23 г.

Накопление свинца. Основываясь на приведенной ранее системе уравнений (рис. 2.4), можно рассчитать концентрацию свинца в организмах полевок и ласок. Для условий обитания животных на Южном Урале мы приняли, что половозрелые зверьки потребляют в сутки 2,6 г сухого веса растительности со средним содержанием свинца в рационе 3,05 мкг/г. Примем также, что ласке необходима пища, равная 35–40% веса тела [125], т.е. 20 г/сут. Абсорбция свинца в ЖКТ для обоих видов может быть принята равной $f_{жкт}$ = 0,05. Растительная пища полностью доступна полевкам, поэтому $f_д$ = 1; для ласок доступен лишь свинец, содержащийся в мягких тканях полевок, т.е. $f_д$ = 0,10.

В соответствии с принятыми значениями коэффициенты накопления для полевок и ласок равны $КН_п$ = 0,59 и $КН_л$ = 0,043.

Таким образом, по теоретическим оценкам уровни свинца в организмах млекопитающих-фитофагов снижаются по сравнению с растительностью примерно в 2 раза, а при переходе к хищным животным более чем в 10 раз.

Полученные расчетные величины КН сопоставлены с данными по нескольким видам полевок, обитающих на исследованных участках Южного и Северного Урала. На рис. 6.1, *А* приведены значения КН, полученные при различных уровнях свинца в растительности. Там же приведены данные Робертса и Джонсона [225], Робертса и других [226], Джеферса и Френча [196] для рыжих и пашенных полевок, а также для лесных мышей. Несмотря на значительный разброс этих данных, для достаточно широкого диапа-

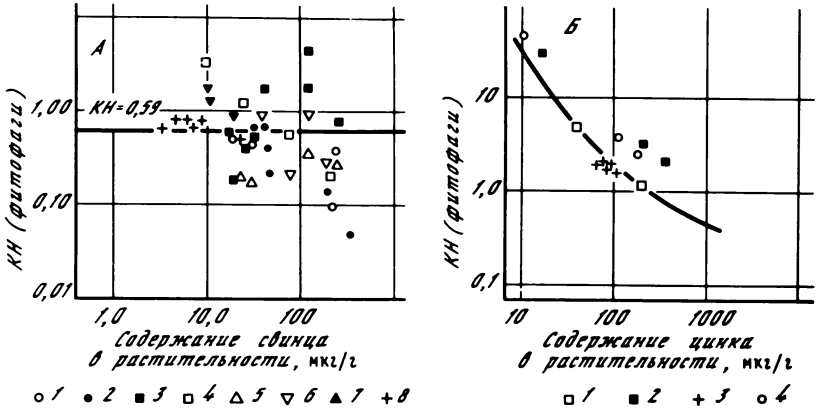


Рис. 6.1. Коэффициенты накопления свинца (*А*) и цинка (*Б*) мелкими млекопитающими по данным различных авторов

А – рыжие полевки: *1* [226]; *2* [196]; пашенная полевка: *3* [226], *4* [225]; лесная мышь: *5* [225], *6* [226], *7* [196]; красная полевка: *8* [19, 21]. *Б* – пашенная полевка: *1* [149], *2* [225]; красная полевка: *3* [19, 21]; лесная мышь: *4* [225]

зона концентраций свинца в растительности (от 1 до 200 мкг/г) показатель КН можно считать постоянным и совпадающим с нашими теоретическими оценками.

В табл. 6.1 приведены результаты анализа содержания свинца в скелете и организмах ласок и красных полевок, отловленных на Южном Урале. Коэффициенты накопления для красных полевок практически совпали (0,542 и 0,590). Для ласок соответствующие теоретические оценки оказались заниженными (0,107 и 0,043). В последнем случае трудно ожидать лучшего совпадения, поскольку при наших оценках констант переноса моделей мы исходили из общего подобия интенсивности обменных процессов у грызунов и хищных животных.

Вместе с тем следует подчеркнуть, что общая и важнейшая закономерность – снижение уровней свинца при переходе к более высоким трофическим уровням – подтверждается для животных из природных экосистем.

Необходимо отметить также, что в условиях интенсивного техногенного загрязнения природных экосистем рационы хищников могут быть обогащены токсическими элементами, поступающими за счет избирательного отлова наиболее "пораженных" зверьков, содержащих повышенные количества элемента по сравнению со средним уровнем. Естественно, что в этом случае коэффициенты накопления загрязнителей у хищников могут превышать наши теоретические оценки.

Накопление цинка. Особенности трофического перехода цинка к высшим трофическим уровням определяется главным образом его физиологической значимостью как микроэлемента. Статус цинка в животном организме эффективно поддерживается системой активного транспортного переноса через стенку желудочно-кишечного тракта [77]. Регуляторные механизмы поддерживают состояние цинкового гомеостаза в условиях повышенного поступления последнего с рационом. Поэтому, несмотря на пятикратное [201] или даже двенадцатикратное [225] превышение содер-

Таблица 6.1

Содержание свинца и цинка у красных полевок и ласок на участке Южного Урала, мкг/г

Животное	Число, экз.	Содержание элемента в свежих тканях, мкг/г		Коэффициент накопления	
		скелет (измерено)	организм (расчет)	измерено	расчет
		Свинец			
Ласки	9	1,04 ± 0,64	0,081 ± 0,048	0,114	0,043
Полевки	12	4,44 ± 2,36	0,380 ± 0,180	0,542	0,590
		Цинк			
Ласки	9	119,2 ± 21,7	36,7 ± 6,7	1,99	8,26
Полевки	42	121,0 ± 29,5	37,2 ± 9,1	2,00	3,33

Примечание. При расчете принято, что свинца в скелете содержится 90%; цинка – 40% общего количества во всем теле; среднее содержание свинца и цинка в рационе красных полевок принято равным 3,05 и 79 мкг/г соответственно; коэффициент пересчета на сухой вес тканей принят равным 4,3.

жания этого элемента в растительности, его уровень в организмах пашенной полевки и лесной мыши остается практически неизменным при концентрациях в растительности до 200 мкг/г. Естественно, что коэффициенты накопления соответственно снижаются с КН = 40, по данным Робертса и Джонса, для контрольных участков [225] до 1,16 у пашенной полевки, по данным Бардслея и соавт., в рационах с высоким содержанием цинка [144] (рис. 6.1, *Б*).

Теоретические значения КН были рассчитаны по моделям обмена цинка. Для мелких грызунов и ласок получены значения, равные 3,3 и 8,2 соответственно. Эти значения сопоставлены с измеренными на Южном Урале уровнями цинка в скелетах полевок и ласок и с вычисленными по ним коэффициентами накопления (табл. 6.1). В обоих случаях теоретические оценки дают завышенный результат.

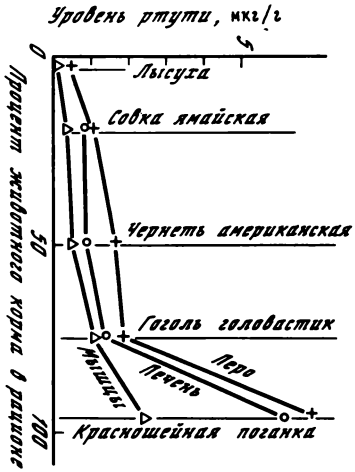
Проведенное сравнение еще раз почеркивает отличие метаболизма цинка от обмена в животном организме токсических элементов-ксенобиотиков. Независимо от трофического уровня, занимаемого животными, поддержание постоянного уровня цинка в тканях является необходимым условием функционирования организма. Именно поэтому измеренное содержание элемента в тканях ласок и полевок совпадает, а значит совпадают и величины КН. Применяемая нами модель обмена цинка предполагает лишь пассивный переход элемента через стенку ЖКТ (принятое нами постоянство констант переноса модели) и не учитывают гомеостатические механизмы поддержания постоянства его уровня во внутренних средах. Напомним, что речь идет о естественных или близких к ним содержаниях цинка во внешней среде. В условиях интенсивного техногенного загрязнения следует ожидать нарушение барьерной функции стенок ЖКТ, что должно привести к возрастанию КН.

Накопление ртути. Проблема накопления ртути высшими трофическими уровнями особо остро стоит в водных экосистемах. Это связано с интенсивными процессами биологического метилирования, которые, по мнению многих авторов, наиболее интенсивно протекают в поверхностных слоях донных отложений [71, 244]. Накопление метилртути в придонной фауне и планктоне – таков первый этап биологического концентрирования органических соединений ртути, характеризуемый высокими коэффициентами накопления [88, 174, 240 и др.]. Последующие трофические уровни (плотва, мелкие и хищные рыбы) ведут к дальнейшему концентрированию ртути. Крупные рыбы (судак, щука в пресных водоемах; акулы, меч-рыба, тунец в океане) характеризуются максимальными уровнями этого элемента, до 90% которого представлено его органической формой [195, 71]. КН ртути в рыбе, определяемые в отличие от принятого выше через отношение ее концентрации в теле рыбы к содержанию элемента в воде, достигают значений от 20 до 2700 [109, 110, 195].

Выраженная способность метилртути накапливаться в животных организмах в отличие от ее неорганической формы обусловлена прежде всего ее практически полной абсорбцией в ЖКТ ($f_{ЖКТ} = 0{,}9$). Это в полной мере относится к млекопитающим, жизнь которых и питание связаны с водными экосистемами. Рен с соавт. исследовали содержание ртути во внутренних органах бобров (растительноядные), енотов (всеядные) и выдр (хищники). Содержание ртути в мышцах животных соответственно возрастало с 32 до 278 и 889 мкг/г по мере увеличения содержания рыб и водных животных в их рационах [249]. Авторы отмечают также, что у енотов и выдр, в пище которых содержание метилртути повышено, в печени и почках возможен процесс деметилизации, приводящий к образованию менее токсичной формы ртути.

Способность различных видов животных к биологическому концентрированию ртути в значительной мере определяется долей в их рационе представителей водной фауны, богатой органическими соединениями этого элемента. Сказанное хорошо иллюстрируют данные Клея и соавт. [167], исследовавших накопление ртути в тканях и оперении птиц, обитающих на озерах Финляндии. Установлена корреляционная зависимость между загрязнением животных ртутью и уровнем элемента в рыбе водоемов [189]. Мы обработали данные этих авторов для лысухи, совки ямайской, чернети американской, гоголя-головастика и красношейной поганки, доля животного корма в рационах которых возрастает в соответствии с приведенным перечнем. Параллельно с этим возрастает уровень ртути в организмах птиц (рис. 6.2).

Отметим, что эффективное накопление ртути определенным трофическим уровнем (КН > 1) далеко не всегда подтверждается экспериментально. В этой связи укажем на работу [190], согласно которой в экспериментах с использованием радиоактивной метки КН превышает единицу лишь для низших трофических уровней (переход от бактерий к личинкам комаров), на последующих этапах "личинки – мелкие рыбы" и "мелкие рыбы – хищные рыбы" значения этого показателя не превышают 0,2–0,6. Возможно, что подобное несоответствие этих данных результатам, полученным на природных экосистемах, объясняется кратковременностью проводимых экспериментов (несколько дней).



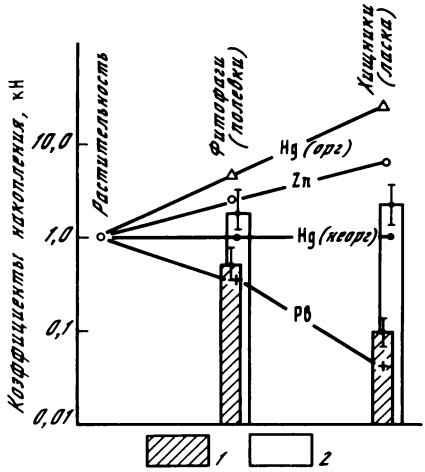


Рис. 6.2. Уровень ртути в организмах птиц в зависимости от доли животного корма в рационе (по данным [189])

Рис. 6.3. Расчетные значения коэффициентов накопления свинца, ртути и цинка двумя трофическими уровнями наземных экосистем (растительность–фитофаги–хищники). Измеренные КН для свинца (*1*) и цинка (*2*)

Таким образом, в водных экосистемах и у связанных с ними наземных животных интенсивный переход ртути к высшим трофическим уровням обусловлен главным образом высокой подвижностью ее органических соединений, составляющих значительную долю ее общего содержания на всех уровнях.

Иначе обстоит дело в наземных экосистемах. Несмотря на то, что в почвах возможны интенсивные микробиологические процессы, приводящие к образованию метилртутных соединений, наличие корневого барьера растений резко ограничивает содержание этих форм ртути в наземных частях растений [158, 204]. С другой стороны, интенсивное загрязнение природных экосистем в результате применения в сельскохозяйственной практике ядохимикатов, в том числе таких, как гранозан и меркургексан, приводит к частичному выносу ртути в растения и далее по пищевым цепочкам [47, 32]. Так, широкое исследование загрязнения шведской фауны ртутью показало, что начиная с 40-х годов XX в., когда начали широко применять органические соединения ртути в качестве ядохимикатов, неуклонно возрастало содержание этого элемента в тканях млекопитающих и птиц [71]. Загрязнение ртутью определяли не только у зерноядных птиц [219], но и у вторичных консументов – сов и соколов, гибель которых вызвана отравлением через загрязненных ртутью полевок и других мелких млекопитающих [185].

Меньшее количество работ относится к загрязнению ртутью природных экосистем атмосферными выбросами химических производств и тепловых электростанций. Балл с соавт. исследовали уровни ртути в тканях рыжих полевок и лесных мышей, обитающих в непосредственной близости от источника техногенного загрязнения воздуха парами элементарной ртути

[158]. Авторы показали, что преимущественной формой этого элемента в организме животных и в растительности являются ее неорганические соединения. Коэффициент накопления в этом случае был в пределах от 0,3 до 3,0.

Оценим теоретически передачу ртути по трофическим уровням наземных экосистем. С этой целью воспользуемся математическими моделями обмена соединений ртути (рис. 2.1).

В соответствии с принятыми нами массами полевок и ласок, а также при $f_{жкт} = 0,1$ и $f_д = 1,0$ коэффициенты накопления для животных обоих трофических уровней оказываются практически равными. Не происходит накопления этой формы ртути и по сравнению с растительностью: $КН_п = 1,0$ и $КН_л = 1,06$.

Иначе обстоит дело с органическими соединениями ртути. Если учесть, что $f_{жкт} = 0,9$ и $f_д = 1,0$, то для тех же животных можно ожидать коэффициенты накопления равные: $КН_п = 4,91$ и $КН_л = 25,2$.

Полученные оценки полностью соответствуют отмеченному выше биологическому концентрированию органических соединений ртути животными высших трофических уровней.

Проведенный анализ переноса токсических элементов по двум трофическим уровням (фитофаги – грызуны и хищные млекопитающие) показал, что степень биологического концентрирования отдельными уровнями наземных экосистем определяется совокупностью факторов, связанных главным образом с химической формой элемента, их физиологической значимостью или особенностями экологии вида.

На рис. 6.3 теоретические оценки коэффициентов накопления для ртути, свинца и цинка сопоставлены с собственными данными по концентрированию двух последних в организмах полевок и ласок.

Отсутствие биологического концентрирования по пищевым цепям свинца обусловлено низкой абсорбцией из ЖКТ и его ограниченной пищевой доступностью (преимущественное депонирование в скелете). Поэтому переход на следующий трофический уровень сопровождается примерно 10-кратным снижением концентрации.

Содержание неорганических соединений ртути остается практически неизменным на рассматриваемых уровнях.

В анализируемом диапазоне воздействия переход цинка, вероятно, контролируется активными механизмами абсорбции в ЖКТ, что приводит к стабилизации его содержания в тканях млекопитающих независимо от занимаемого трофического уровня.

Максимальное биологическое накопление, достигающее 25-кратных величин, следует ожидать для органических соединений ртути, которые практически полностью всасываются в желудочно-кишечном тракте.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возникновение нового научного направления – популяционной экотоксикологии млекопитающих – является следствием острейшего социального заказа современного общества. Развитие научных основ этого направления и определение круга решаемых задач в настоящее время далеки от завершения. В этом плане работу следует рассматривать как одну из первых попыток формулировки основных теоретических принципов и методических подходов популяционной экотоксикологии млекопитающих.

Рассматриваемый нами популяционный подход к оценке меры воздействия и состояния природных популяций охватывает широкий круг проявлений токсического действия на всех уровнях организации биологических систем.

Первичные механизмы токсичности, связанные прежде всего с ингибированием ряда важнейших биохимических систем животного организма и реализуемые на молекулярном и клеточном уровнях, широко привлекались нами для оценки критических содержаний элементов в организме и диагностики наличия признаков токсического действия.

Тканевый и организменный уровни положены в основу нашего подхода к моделированию обмена элементов в животном организме. Отмеченные уровни систем в наибольшей степени обеспечены обширной медико-биологической информацией. Мы располагаем хорошо отработанными экспериментальными моделями, позволяющими в широком диапазоне варьировать уровни и продолжительность воздействия.

Центральное место в обсуждаемой проблеме принадлежит популяционному подходу, при котором в качестве единой биологической системы рассмотрена природная популяция животных как совокупность особей, принадлежащих отдельным субпопуляционным группировкам.

В качестве завершающего этапа следует рассматривать проявление токсичности на уровне отдельных экосистем, подверженных техногенному загрязнению. Малая изученность распределения загрязнителей по компонентам и их токсичности для систем популяционного и экосистемного ранга обусловлена не только возрастающей сложностью объектов и практической невозможностью постановки адекватных экспериментов по действию загрязнителей на природные системы. Нужно иметь в виду недостаточную изученность и отсутствие завершенных теорий функционирования этих природных объектов в отсутствии техногенного загрязнения.

Таким образом, по мере возрастания уровня биологических систем мы наблюдаем все больший дефицит исходной эмпирической информации, необходимой для количественного анализа и описания закономерностей накопления и токсического действия техногенных загрязнителей. Связанное с этим возрастание количества "информационных лагун" мы вынуждены заполнять не всегда строго обоснованными аппроксимациями и активно использовать методы математического моделирования. Естественно, что в этом случае возрастает вероятность получения ошибочных прогнозов.

В подобной ситуации, когда нереально рассчитывать на получение в ближайшее время значительного объема эмпирических данных, следует признать оправданным и, вероятно, единственно возможным применение экстраполяционных методов, позволяющих использовать лабораторноклиниче-

нические данные для оценки накапливаемых уровней загрязнителей и состояния природных популяций животных. Подобный переход от организменного уровня на популяционный возможен лишь при применении методов математического моделирования. Неизбежный при этом направленный анализ и агрегирование всей доступной информации позволяет не только выделить существенные и ключевые объекты и функциональные связи, но и обосновать минимальный объем экспериментальных и полевых исследований для решения первоочередных задач защиты природных популяций.

В процессе применения математических методов анализа и моделирования мы обращали особое внимание на проверку адекватности предлагаемых математических описаний. Проверка применимости моделей обмена для разнообразных условий токсического воздействия (парентеральное, пероральное или ингаляционное поступление элемента, однократная или хроническая затравка и т.д.) имеет своей целью не только оценку прогноза ожидаемых уровней загрязнителей в организме животных. Важнейшей стороной проводимой проверки является концептуальная значимость применяемых методов. Удовлетворительное совпадение теоретического прогноза с реальной ситуацией в природных популяциях грызунов является важнейшим аргументом в пользу оправданности тех упрощений реальных процессов, которые используются нами при модельной имитации.

С другой стороны, мы убеждаемся в особой значимости факторов, выделяемых нами в качестве важнейших и определяющих в накоплении токсических элементов природными популяциями.

Отмеченная выше концептуальная значимость проведенных исследований выходит за рамки изучения особенностей обмена и поражающего действия только изучаемых элементов. В современных условиях, когда техногенные загрязнители природной среды включают практически все элементы периодической системы, с особой остротой стоит вопрос о разработке некоторых общих принципов и подходов, позволяющих анализировать изолированное влияние отдельных элементов и их сочетанное действие.

Основные принципы подобного общего подхода к проблеме были сформулированы в работе и могут быть сведены к следующему.

Прежде всего системный подход к анализу обменных процессов, позволяющий выделить в организме основное депо токсического элемента, установить структуру потоков и рассматривать систему взаимосвязанных камер и потоков в качестве единого биологического объекта.

Рассмотренные нами элементы: остеотропный свинец, равномерно распределяющаяся по тканям ртуть, а также физиологически значимый цинк – представляют практически все варианты распределения токсических элементов в животном организме. Все это подчеркивает общий характер нашего подхода к анализу обмена элементов на организменном уровне.

Общий характер имеют и результаты, полученные нами при анализе видовой, половой и возрастной специфики накопления токсических элементов. Ведущая роль рационов при оценке их поступления и накопления внутрипопуляционными группировками зверьков, очевидно, остается справедливой для других токсических агентов. Общим для всех токсических элементов должен быть и популяционный подход к оценке накапливаемых уровней. Плотность распределения концентраций токсических элементов в организмах зверьков, принадлежащих различным субпопуля-

ционным группировкам, может характеризовать меру токсического воздействия на популяцию для любого вида техногенного загрязнения среды.

В обсуждаемом аспекте популяционная оценка состояния популяции имеет особую значимость, поскольку позволяет свести к единому показателю – доле "пораженных" особей – действие любого токсического элемента или даже сочетанное действие нескольких агентов. При этом мы исходим из того, что в качестве диагностируемых первичных признаков токсического действия рассматриваются наиболее общие показатели состояния репродуктивных функций животных и отклонение в функционировании ЦНС. Выделяемые показатели характеризуют первичные неспецифические признаки токсического действия, независимые от вида действующего загрязнителя.

Подчеркивая общий характер исследования и полученных результатов, следует иметь в виду и неизбежную специфичность накопления и токсического действия некоторых загрязнителей. Это связано как со своеобразием процессов депонирования элементов различными тканями организма (необходимость выделения в модели соответствующих камер и потоков), так и с неизбежным различием критических уровней элементов, ответственных за диагностику признаков поражения.

Отмеченное совоеобразие токсических элементов подчеркивает необходимость и актуальность разработки общих принципов и подходов к популяционным оценкам накопления и поражающего действия загрязнителей.

Подводя общий итог изложенному, хотелось бы еще раз подчеркнуть, что проведенное исследование охватывает широкий круг проблем. Несмотря на то, что основное внимание было уделено анализу особенностей обмена и воздействия ряда приоритетных загрязнителей на организменном и популяционном уровнях, в ряде случаев мы обращались к данным по проявлению токсичности на молекулярном и клеточно-тканевом уровнях; рассмотрены особенности распределения загрязнителей по компонентам наземных и даже водных экосистем, в частности трофическая передача элементов от растительности к первичным консументам-млекопитающим и далее к хищникам. Диапазон изучаемых видов животных включает, кроме лабораторных крыс и мышей, несколько видов полевок (лесных и серых) и представителей хищных млекопитающих.

Добавим к этому анализ состава пищевых рационов зверьков, количество потребляемого корма и ряда других экологических и популяционных характеристик. Вероятно, подобная широта исследования оправдана и объясняется многогранностью проявления поражающего действия рассматриваемых загрязнителей и сложнейшей взаимообусловленностью изучаемых биологических явлений и объектов. В то же время мы отчетливо представляем неизбежный при этом иллюстративный характер некоторых разделов изложенного, известную фрагментарность и в ряде случаев возможный частный характер сделанных выводов.

Естественно, что получение более подробной информации, в значительной своей части относящейся к фундаментальным и основополагающим закономерностям функционирования биологических систем, не может быть задачей сегодняшнего дня. Решение проблем популяционной экотоксикологии млекопитающих неразрывно связано с общими успехами всех разделов экологической науки.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абатуров В.Д.* Млекопитающие как компонент экосистемы. М.: Наука, 1984. 287 с.

2. *Абатуров В.Д., Кузнецов Г.В.* Изучение интенсивности потребления пищи грызунами // Зоол. журн. 1976. Т. 55, № 1. С. 122–127.

3. *Архангельская Г.В., Ильин Л.А., Норец Ю.В.* Поведение радиоактивного цинка в организме и ускорение его выведения. М.: Атомиздат, 1966. С. 520–531.

4. *Архипова О.Г.* Распределение в органах и выведение из организма радиоактивной ртути // Токсикология новых промышленных химических веществ. М.: Медицина, 1961. Вып. 1 С. 127–135.

5. *Баевский Р.М.* Прогнозирование состояния на грани нормы и патологии. М.: Медицина, 1979. 192 с.

6. *Базыкин А.Д.* Математика и экология // Теоретические проблемы современной биологии. Пущино: Науч. центр биол. исследований, 1983. С. 15–23.

7. *Башенина Н.В.* Пути адаптации мышевидных грызунов. М.: Наука, 1977. 355 с.

8. *Безель В.С., Трегубенко И.П., Гущин В.М., Сухачева Е.И.* Трехкамерная модель процессов сорбции костью радиоактивных стронция и иттрия // Теоретические вопросы минерального обмена. Свердловск: УНЦ АН СССР, 1970, Вып. 68. С. 104–110.

9. *Безель В.С.* Математическое моделирование обмена свинца при однократном и многократном введении его крысам // Моделирование поведения и токсического действия радионуклидов. Свердловск: УНЦ АН СССР, 1978. Вып. 114. С. 8–15.

10. *Безель В.С., Оконишникова И.Е., Попов Б.В.* Анализ кинетики обмена ртути у крыс при длительной затравке малыми дозами сулемы // Гигиена труда и профзаболеваний. 1979. № 6. С. 55–56.

11. *Безель В.С., Кацнельсон Б.А., Конышева Л.К., Грехова Т.Д.* О непостоянстве констант модели, описывающих кинетику токсических элементов в организме // Гигиена и санитария. 1980. № 2. С. 69–72.

12. *Безель В.С.* Загрязнение ртутью антропогенного происхождения наземных фитоценозов и его влияние на популяцию мышевидных грызунов // Проблемы фитогигиены и охрана окружающей среды. Л.: Зоол. ин-т АН СССР, 1981. С. 169–172.

13. *Безель В.С., Розенберг Е.Е.* К вопросу о скорости биотрансформации органических соединений ртути в организме экспериментальных животных // Гигиена труда и профзаболеваний. 1981. № 7. С. 49–51.

14. *Безель В.С.* Поступление ртути в наземные биоценозы и оценка возможных последствий этого для популяции грызунов // Проблемы экологического мониторинга и моделирования экосистем. Л.: Гидрометеоиздат, 1981. IV. С. 41–58.

15. *Безель В.С.* О возможности популяционных оценок токсического действия тяжелых металлов // Проблемы экологического мониторинга и моделирования экосистем. Л.: Гидрометеоиздат, 1982. V. С. 19–24.

16. *Безель В.С.* Некоторые подходы к экологическому прогнозированию последствий промышленного загрязнения наземных экосистем тяжелыми металлами // Экология. 1982. № 5. С. 65–71.

17. *Безель В.С.* Математическое моделирование обмена ртути в организме человека // Биометрический анализ в биологии. М.: Изд-во МГУ, 1982. С. 92–102.

18. *Безель В.С., Егорова Т.С., Плотко Э.Г.* Критические уровни тяжелых металлов в организме грызунов // Количественные методы в экологии позвоночных. Свердловск: УНЦ АН СССР, 1983. С. 61–72.

19. *Безель В.С., Садыков О.Ф., Тес-*

тов Б.В., Мокроносов А.А. Накопление свинца мышевидными грызунами в природных популяциях // Экология. 1984. № 6. С. 25–31.

20. *Безель В.С., Архипова О.Г., Павловская Н.А.* Моделирование обмена свинца в организме человека // Гигиена и санитария. 1984. № 4. С. 46–48.

21. *Безель В.С., Баженов А.В., Мокроносов А.А., Садыков О.Ф.* Мышевидные грызуны как возможный индикатор уровней свинца в природных экосистемах // Проблемы экологического мониторинга и моделирования экосистем. Л.: Гидрометеоиздат, 1985. VII. С. 27–35.

22. *Безель В.С.* Накопление тяжелых металлов грызунами на организменном и популяционном уровнях // Проблемы антропогенного воздействия на окружающую среду. М.: Наука, 1985. С. 28–37.

23. *Безель В.С., Бененсон И.Е., Садыков О.Ф.* Влияние техногенного загрязнения среды на динамику численности мелких млекопитающих в мозаичных местообитаниях // Техногенные элементы и животный организм (полевые наблюдения и эксперимент). Свердловск: УНЦ АН СССР, 1986. С. 37–42.

24. *Безель В.С., Попов Б.В., Садыков О.Ф.* и др. Мелкие млекопитающие в системе регионального экологического мониторинга // Техногенные элементы и животный организм (полевые наблюдения и эксперимент). Свердловск: УНЦ АН СССР, 1986. С. 3–13.

25. *Безель В.С., Архипова О.Г., Павловская Н.А., Семенова Л.С.* Популяционный подход к оценке воздействия антропогенных загрязнителей на человека // Пограничные вопросы экологии животных и человека. Свердловск: УНЦ АН СССР, 1986. С. 103–115.

26. *Бененсон И.Е., Жигальский О.А.* Зависимость демографических параметров популяции от плотности как возможная причина колебаний численности полевок // Экология. 1982. № 3. С. 56–61.

27. *Бененсон И.Е., Садыков О.Ф.* Пространственная имитационная модель популяции красной полевки // Моделирование популяционной динамики мелких млекопитающих: препринт. Свердловск: УНЦ АН СССР. 1985. С. 56–87.

28. *Бердюгин К.И., Садыков О.Ф.* Опыт использования прижизненных красителей для мечения грызунов // Экология. 1981. № 5. С. 63–66.

29. *Берзиня А.Я.* Загрязнение металлами растений в придорожных зонах автомагистралей // Загрязнение природной среды выбросами автотранспорта. Рига: Зинатие, 1980. С. 28–45.

30. *Булдаков Л.А., Москалев Ю.И.* Проблемы распределения и экспериментальной оценки допустимых уровней цезия-137, стронция-90 и рутения-106. М.: Атомиздат, 1968. 295 с.

31. *Васильев А.Г., Васильева И.А., Стариченко В.И., Любашевский Н.М.* Экспериментальное изучение влияния факторов среды в пренатальном развитии на изменчивость признаков скелета у мышей линии BALB // Генетико-селекционные исследования на Урале. Свердловск: УНЦ АН СССР, 1984. С. 7–9.

32. *Васьковская Л.Ф.* Циркуляция и трансформация хлор-, фосфор-, ртутьпроизводных препаратов в системе окружающая среда–биологический объект. Киев: Наук. думка, 1985. 156 с.

33. *Воинов А.А.* Оценка точности прогноза в имитационных моделях экосистем // Математические модели в экологии и генетике. М.: Наука, 1981. С. 89–104.

34. *Вернадский В.И.* Несколько слов о ноосфере // Проблемы геохимии: Тр. Биогеохим. лаб. М.: Наука, 1980. С. 212–220.

35. *Воронов А.Г.* Особенности кормового рациона некоторых грызунов. // Зоол. журн. 1954. Т. 33, вып. 1. С. 186–196.

36. *Воронцов Н.Н.* Экологические и некоторые морфофизиологические особенности рыжих полевок // Тр. Зоол. ин-та АН СССР. 1961. Вып. 29. С. 101–136.

37. Гигиенические критерии состояния окружающей среды. 3. Свинец. // ВОЗ. Женева – М., 1980. 193 с.

38. *Гласс Дж., Стенли Дж.* Статистические методы в педагогике и психологии // М.: Прогресс. 1976. 495 с.

39. Глобальный баланс ртути в биосфере / Ю.А. Анохин, Г.Н. Воронская, И.Я. Николишин и др. Обзор. Обнинск: ВНИИГМИ–МЦД, 1978. 44 с.

40. Глобальный баланс свинца в биосфере / Ю.А. Анохин, Г.Н. Воронская, И.Я. Николишин и др. Обзор. Обнинск. ВНИИГМИ–МЦД, 1978. 22 с.

41. *Говорунова Н.Н., Гринь Н.В., Ермаченко А.В.* Эмбриотоксическое действие двуйодистой ртути при круглосуточном ингаляционном поступлении в организм // Гигиена и санитария. 1981. № 5. С. 73–74.

42. *Голубович Е.Я., Орланская Р.А.*

Влияние свинца на интенсивность обмена РНК в клеточных фракциях семенников белых крыс // Токсикология новых промышленных веществ. М: Медицина, 1972. С. 22–26.

43. *Голубович Е.Я., Авхименко М.М., Чиркова Е.М.* Биохимические и морфологические изменения в семенниках крыс при воздействии малых доз свинца // Токсикология новых промышленных химических веществ. М.: Медицина, 1968. Вып. 10. С. 64–72.

44. *Гольдман М., Оелла Р.Дж.* Исследование динамики метаболизма стронция в зависимости от возраста при непрерывном поступлении изотопа с диетой // Метаболизм стронция. М.: Атомиздат, 1977. С. 175–191.

45. *Гринь Н.В., Говорунова Н.Н.* Эмбриотоксическое действие сулемы в эксперименте // Гигиена и санитария. 1981. № 5. С. 67–68.

46. *Дажо Р.* Основы экологии. М.: Прогресс, 1975. 415 с.

47. *Денисова А.В., Воронова Л.Д., Шилова С.А.* Оценка опасности инсектицида севина для диких животных наземных экосистем // Влияние пестицидов на диких животных наземных и водных экосистем. М.: ЦЛОП МСХ СССР. С. 27–57.

48. Динамика населения животных на участках с повышенным содержанием радионуклидов в почве / Д.А. Криволуцкий, А.И. Таскаев, Б.В. Тестов и др. Науч. докл. Коми фил. АН СССР. Сыктывкар. 1983. 40 с.

49. *Динерман А.А., Рождественская Н.А., Хромова С.И.* Накопление свинца в плаценте и эмбрионе при его введении беременным самкам // Свинец в окружающей среде (гигиенические аспекты). М.: Медицина, 1978. С. 63–65.

50. *Добровольский В.В.* Тяжелые металлы: загрязнение окружающей среды. М.: Изд-во МГУ, 1980. С. 3–12.

51. *Дубина Т.Л., Мосулишвили Л.М., Тевзнева Т.К.* Аккумуляция цинка костной тканью крыс с возрастом по данным нейтронно-активационного анализа // Вестн. АН БССР. Сер. биол. наук. 1974. № 4. С. 116–117.

52. *Ермаченко А.Б.* Экспериментальное изучение аллергенной активности двуйодистой ртути как загрязнителя атмосферы // Гигиена и санитария. 1983. № 11. С. 83–84.

53. *Жигаловская Т.Н.* Микроэлементы в природных водах и атмосфере. М.: Гидрометеоиздат, 1980. Вып. 2. 130 с.

54. *Золотов П.А., Хван П.А.* Экспериментальные данные к гигиеническому нормированию в рабочей зоне свинцово-силикатных изделий // Свинец в окружающей среде (гигиенические аспекты). М.: Медицина, 1978. С. 56–57.

55. *Золотов П.А., Хмелевская Г.В.* Экспериментальный микросатурнизм, его общетоксическое, гонадотоксическое и эмбриотоксическое проявление // Свинец в окружающей среде (гигиенические аспекты). М.: Медицина, 1978. С. 56–57.

56. *Ивахненко А.Г.* Комбинированные имитационно-индуктивные методы моделирования экологических систем // Автоматика. 1979. № 5. С. 8–18.

57. *Игнатьев В.М.* Гонадотоксическое и эмбриотоксическое действие паров металлической ртути // Гигиена и санитария. 1980. № 3. С. 72–73.

58. *Игнатьев В.М.* О предельно-допустимой концентрации азотнокислой ртути в воде водоемов // Гигиена и санитария. 1980. № 11. С. 37–40.

59. *Израэль Ю.А.* Экология и контроль состояния природной среды. М.: Гидрометеоиздат, 1984. 559 с.

60. Информационные материалы Научного Совета по проблеме "Биологические основы освоения, реконструкции и охраны животного мира" (проблемная записка). М.: ИЭМЭЖ. 1980. 20 с.

61. *Карагезян А.Р.* Чувствительность кустарниковой полевки к эмбриотоксической дозе молибдена // Вид и его продуктивность в ареале: Материалы IV Всесоюз. совещ. Свердловск, 1984. С. 28–29.

62. *Катаев Г.Д.* Мелкие млекопитающие – индикаторы антропогенного воздействия в условиях Кольского Севера // Влияние промышленных предприятий на окружающую среду. Пущино, 1984. С. 90–92.

63. *Кацнельсон Б.А., Конышева Л.К., Безель В.С., Грехова Т.Д.* О некоторых особенностях токсикокинетики остеотропных элементов при длительном поступлении в организм // Гигиена и санитария. 1983. № 3, С. 35–38.

64. *Кашьяп Р.Л., Рао А.Р.* Построение динамических стохастических моделей по экспериментальным данным. М.: Наука. 1983. 383 с.

65. *Коршун М.Н., Брайченко Л.М.* О величине систематической погреш-

ности установления среднесмертельной дозы вредных веществ // Гигиена и санитария. 1983. № 11. С. 63–65.

66. *Кошкина Т.В.* Сравнительная экология рыжих полевок в северной тайге // Фауна и экология грызунов. М.: МОИП, 1957. Вып. 5. С. 3–63.

67. *Коротеева Л.Н., Панишев А.В.* Алгоритмы программ случайного поиска / ред. Л.А. Ростригин. Рига.: Зинатие, 1969. 179 с.

68. *Красовский Г.Н., Чарыев О.Г., Варшавская С.П.* Материалы по пересмотру гигиенического норматива свинца в воде // Свинец в окружающей среде (гигиенические аспекты). М.: Медицина, 1978. С. 48–50.

69. *Красовский Г.Н.* Некоторые итоги изучения сравнительной чувствительности человека и животных к действию токсических веществ // Организм и среда. М.: Медицина, 1970. Ч. 1. С. 59–63.

70. *Красовский Г.Н.* Возрастная, половая и видовая чувствительность к химическим веществам // Профилактическая токсикология. М.: МРПТХВ. Центр международных проектов ГКНТ. 1984. Т. 1. С. 268–281.

71. Критерии санитарно-гигиенического состояния окружающей среды. 1. Ртуть. ВОЗ. М.–Женева. 1979. 149 с.

72. *Криволуцкий Д.А.* Индикационная зоология // Природа. 1985. № 7, С. 86–91.

73. *Кулюкина Н.М.* Поедаемость различных кормов некоторыми видами мышей и полевок // Изв. Тимиряз. с.-х. академии. 1974. № 2. С. 154–165.

74. *Курляндский Б.А.* Концепция пороговости и реактивность организма // Проблемы пороговости в токсикологии. М.: Ин-т общей и коммунальной гигиены АМН СССР, 1979. С. 11–17.

75. *Ланцош К.* Практические методы прикладного анализа. М.: Физматиздат, 1961. 244 с.

76. *Левина Э.Н.* Общая токсикология металлов. М.: Медицина, 1972. 178 с.

77. *Леонов В.А., Дубина Т.Л.* Цинк в организме человека и животных. Минск: Наука и техника, 1971. 128 с.

78. *Лагофет Д.О.* Общие вопросы моделирования // Математические модели в экологии и генетике. М.: Наука, 1981. С. 8–17.

79. *Лукьянов Н.К.* Математические проблемы имитационного моделирования систем. // Тр. Междунар. симп. по проблемам математического моделирования человеческой деятельности и окружающей среды. Телави, 1978. С. 93–98.

80. *Лукьянов О.А.* Исследование относительного обилия и демографической структуры лесных полевок по результатам многодневных отловов: Автореф. ... канд. биол. наук. Свердловск: Ин-т экологии растений и животных УНЦ АН СССР, 1983. 24 с.

81. *Любашевский Н.М.* Метаболизм радиоактивных изотопов в скелете позвоночных. М.: Наука, 1980. 255 с.

82. *Макнамара Б.* Испытания на животных в целях определения субтоксического действия медикаментов или химических веществ // Человек под водой и в космосе. М.: Медицина, 1967. С. 95–106.

83. *Мичурина Л.Р.* Характеристика потребления кормов и энергии лесными полевками в таежных лесах Западных Саян // Экология питания лесных животных. Новосибирск: Наука, 1978. С. 36–49.

84. Млекопитающие Советского Союза. М.: Высш. школа, 1967. Т. 3. 1004 с.

85. *Москалев Ю.И., Куликова В.Г.* Распределение Се-144 в организме животных // Распределение, биологическое действие и миграция радиоактивных изотопов. М.: Медгиз. 1961. С. 53–78.

86. Научные обзоры советской литературы по токсичности и опасности химических веществ. Ртуть. М.: МРПТХВ, 1982. 13 с.

87. *Нижников А.И., Агапов М.Т., Дикая Е.Я.* и др. Некоторые параметры обмена Pb-210 в организме коренных жителей Крайнего Севера // Радиационная гигиена. Л.: ЛИРГ, 1980. С. 14–17.

88. *Никоноров А.М., Жулидов А.В., Покаржевский А.Д.* Биомониторинг тяжелых металлов в пресноводных экосистемах. Л.: Гидрометеоиздат, 1985. 143 с.

89. *Никитюк Б.А.* Относительная роль исследованных средовых влияний на темпы возрастных изменений морфологических признаков // Эволюция темпов индивидуального развития животных. М.: Наука, 1967. С. 83–94.

90. *Никитюк Б.А.* Скорость костеобразовательных и костеразрушительных процессов в разные возрастные периоды // Тр. 8-й науч. конф. по возрастной морфологии, физиологии и биохимии. М.: Педагогика, 1971. Ч. II. С. 85–88.

91. *Одум Ю.* Основы экологии. М.: Мир, 1975. 359 с.

92. *Осанов Д.П., Лихтарев И.А.* Дозиметрия излучений инкорпорированных радиоактивных веществ. М.: Атомиздат, 1976. 181 с.

93. Основы промышленной токсикологии / под ред. Толоконцева Н.А., Филова В.А., М.: Медицина, 1976. 304 с.

94. *Остромогильский А.Х, Анохин Ю.А.* Логнормальное распределение и его использование для оценки изменений концентраций загрязняющих веществ в компонентах природной среды // Проблемы экологического мониторинга и моделирования экосистем. Л.: Гидрометеоиздат, 1983. VI. С. 183–188.

95. *Пинигин М.А., Красовский Г.Н.* Проблемы пороговости и реактивность организма // Проблемы пороговости в токсикологии. М.: Ин-т общей и коммунальной гигиены АМН СССР, 1979. С. 7–11.

96. *Пиотровский Е.* Использование кинетики метаболизма и выведения токсических веществ в решении проблем промышленной токсикологии. М.: Медицина, 1976. 194 с.

97. Показатели нормы у лабораторных животных в токсикологическом эксперименте / Трахтенберг И.М., Сова Р.Е., Шефтель В.О., Оникиенко Ф.А. М.: Медицина, 1978. 175 с.

98. *Покаржевский А.Д.* Геохимическая экология наземных животных. М.: Наука, 1985. 298 с.

99. *Полуэктов Р.А., Пых Ю.А., Швытов И.А.* Динамические модели экологических систем. Л.: Гидрометеоиздат. 1980. 288 с.

100. *Попов Б.В., Субботина Н.Н., Безель В.С.* Применение методов случайного поиска для определения констант камерной модели // Метаболизм радиоактивных изотопов в животном организме. Свердловск: УНЦ АН СССР, 1974. Вып. 89. С. 98–101.

101. *Попов Б.В.* Определение параметров многокамерных моделей // Комплексообразование и метаболизм радиоактивных изотопов. Свердловск: УНЦ АН СССР, 1976. С. 48–52.

102. *Попов Б.В., Безель В.С.* Некоторые вопросы методики анализа камерных моделей // Материалы Всесоюз. симпоз. "Методы определения содержания радиоактивных изотопов в организме человека". Л.: ЛИРГ. 1973. С. 53–55.

103. *Попов Б.В., Безель В.С.* Математическая модель обмена цинка в животном организме // Комплексообразование и метаболизм радиоактивных изотопов. Свердловск: УНЦ АН СССР, 1976. С. 52–62.

104. *Попов Б.В., Безель В.С., Любашевский Н.М.* Математическое моделирование обмена радиоизотопов в скелете // Н.М. Любашевский "Метаболизм радиоизотопов в скелете позвоночных". М.: Наука, 1980. С. 166–206.

105. *Попов Б.В., Безель В.С.* Математическое моделирование обмена микроэлементов в организме животных // Биологическая роль микроэлементов. М.: Наука, 1983. С. 128–133.

106. Принципы сравнительной оценки радиационного и химического факторов / Машнева Н.И., Радионова Л.Ф., Скульская С.Я. и др. М.: Энергоатомиздат, 1984. 85 с.

107. *Пушкина Н.Н.* Биохимические методы исследования. М.: Медгиз, 1963. 392 с.

108. *Пэнтл Р.* Методы системного анализа окружающей среды / под ред. Н.Н. Моисеева. М.: Мир, 1979. 213 с.

109. Радиохемэкология Черного моря / под ред. Г.Г. Поликарпова. Киев: Наук. думка, 1977. 328 с.

110. *Рауба Н., Манюкас Н., Марозене О.* Исследование загрязнений ихтиофауны ртутью // Основы биопродуктивности внутренних водоемов Прибалтики. Вильнюс, 1976. С. 438–440.

111. *Розенберг Г.С.* Модели в фитоценологии. М.: Наука, 1984. 263 с.

112. *Садыков О.Ф., Большаков В.Н., Баженов А.В.* Пространственная структура горных популяций лесных полевок // Экология. 1984. № 4. С. 58–64.

113. *Саноцкий И.В., Уланова И.П.* Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических соединений. М.: Медицина, 1975. 328 с.

114. *Саноцкий И.В.* Концепция пороговости реакции живых систем на внешнее воздействие и ее следствие в проблеме противохимической защите биосферы // Всесторонний анализ окружающей природной среды: Тр. сов.-амер. симп. Л.: Гидрометеоиздат, 1975. С. 112–120.

115. *Саноцкий И.В., Фоменко В.Н.* Отдаленные последствия влияния химических соединений на организм. М.: Медицина, 1979. 230 с.

116. *Свережев Ю.М., Логафет Д.О.*

Устойчивость биологических сообществ. М.: Наука, 1978. 352 с.

117. *Свережев Ю.М.* Моделирование окружающей среды и проблема недостатка информации // Математическое моделирование в экологии и генетике. М.: Наука, 1981. С. 17–22.

118. *Серебренникова Л.Н., Горбатова В.С., Старцева Е.Ф.* Вариабельность содержания тяжелых металлов в почвах, растениях техногенных ландшафтов // Тяжелые металлы в окружающей среде. М.: изд-во МГУ, 1980. С. 34–39.

119. *Сидоров К.К.* Расчет коэффициента запаса при обосновании величины ПДК вредных веществ в воздухе рабочей зоны // Гигиена труда и профзаболеваний. 1971. № 6. С. 54–56.

120. *Слоним А.Д.* Основы общей экологической физиологии млекопитающих // Изв. АН СССР. 1961. 431 с.

121. *Соколов Б.В., Грибов И.А.* Гематологические показатели здорового человека. М.: Медицина, 1972. 315 с.

122. *Соколов В.Е., Каменов Д.А.* О роли процессов возбуждения и торможения нервной системы домовых мышей в регуляции эндокринного ответа при действии варфарина // ДАН СССР. 1979. Т. 249, № 3. С. 764–768.

123. *Сюзюмова Л.М., Карагезян А.Р.* О влиянии геохимических условий среды на экологические особенности популяций мелких грызунов // Грызуны: Материалы VI Всесоюз. сов. Л.: Наука. 1983. С. 450–451.

124. *Талакин Ю.Н.* О некоторых биохимических изменениях в организме при воздействии низких концентраций тяжелых металлов // Гигиена и санитария. 1979. № 9. С. 17–19.

125. *Терновский Д.В.* Биология куниобразных. Новосибирск: Наука, 1977. 280 с.

126. *Уждавани Э.Р.* Групповые отношения животных. Л.: Наука, 1980. 144 с.

127. *Филов В.А.* Модификация фармакокинетики и токсикокинетики (количественные оценки) // Итоги науки и техники. Сер. Фармакология. Химиотерапевтические средства. М.: ВИНИТИ, 1984. Т. 14. С. 3–113.

128. *Фишман В.М., Юшкин Н.П.* Проблемы металлогении Европейского Северо-Востока. Сыктывкар, 1980. 28 с.

129. *Флинт В.Е.* Пространственная структура популяций мелких млекопитающих. М.: Наука, 1977. 182 с.

130. *Христов Х.Д.* Поведение цинка-65 в организме крыс // Материалы по токсикологии радиоактивных веществ. Л.: Медгиз. 1965. С. 12–18.

131. *Шварц С.С.* Популяционная структура вида // Зоол. журн. 1967. Т. 46, вы. 10. С. 1456–1469.

132. *Шварц С.С.* Эволюция биосферы и экологическое прогнозирование. Мир науки: Междунар. журн. 1976. Т. 20. № 2. С. 12–81.

133. *Шеннон Р.* Имитационное моделирование – искусство или наука / пер. с англ. М.: Мир, 1979. 418 с.

134. *Шеффе Г.* Дисперсионный анализ / пер. с англ. М.: Наука, 1980. 512 с.

135. *Шилов И.А.* Уровни разнокачественности в популяционных системах и их экологическое значение // Экология, 1984. № 2. С. 3–10.

136. *Шилов И.А.* Эколого-физиологические основы популяционных отношений у животных. М.: изд-во МГУ, 1977. 261 с.

137. *Шилова С.А., Туров И.С.* Попытка направленного изменения внутрипопуляционных взаимоотношений некоторых млекопитающих – вредителей под воздействием нейтротропных средств // ДАН СССР. 1977. Т. 233, № 3. С. 495–501.

138. *Штабский Б.М., Гжегоцкий М.И., Кудрина В.Н.* и др. К методике определения среднесмертельных доз и концентраций химических веществ // Гигиена и санитария. 1980. № 10. С. 49–51.

139. Экологические системы. Адаптивная оценка и управление / К.С. Холлинг, А.Д. Базыкин, П. Брунелл и др. М.: Мир, 1981. 397 с.

140. *Юдин Б.С., Кривошеев В.Г., Беляев В.Г.* Мелкие млекопитающие Северо-Востока Сибири. Новосибирск: Наука, 1976. 269 с.

141. *Aberg B., Ekman L., Falk R.* et al. Metabolism of methylmercury (Hg^{203}) compounds in man // Arch. Environ. Health. 1969. Vol. 19. P. 478–484.

142. *Adolph E.F.* Quantative relations in the physiological constitutions of mammals // Science. 1949. Vol. 109. P. 579–585.

143. Alkaline earth metabolism in adult man / Ed. J.H. Marshall, E.L. Lloyd, J. Rundo et al. // Health. Phys. Vol. 24, N 2. P. 129–221.

144. *Alloway B.J., Davis B.E.* Heavy metal content of plants growing on soils contaminated by lead in the mining // J. Agr. Sci. 1971. Vol. 76. P. 321–323.

145. *Anderson D.H.* Campartmental modeling and trecer kinetics / Ed. S. Levin // Lect. Notes Biomath. 1983. Vol. 50. P. 1–302.

146. *Bakir F., Damluji S.F.* et al. Methylmercury poisoning in Irag // Science. 1973. Vol. 181, N 4096. P. 230–241.

147. *Ballon J.E., Thompson R.S.* Metabolism of zinc-65 in rat // Health Phys. 1961. Vol. 6. P. 6–18.

148. *Barrowman J.A., Bonnet R., Bray P.I.* Billinary excretion of zinc in rats // Biochem. Soc. Trans. 1973. Vol. 1. P. 988–989.

149. *Beardsley A., Vagg M.J., Beckett P., Sausom B.* Use of the field vole (M. agrestis) for monitoring potentially harmful elements in the environment // Environ. Pollut. 1978. Vol. 16, N 1. P. 65–71.

150. *Berlin M., Jerksell L.,* Ubisch H. von. Uptake and retention of mercury in the mouse brain // Arch. Environ. Health. 1966. Vol. 12, N 1. P. 33–42.

151. *Berlin M., Nordberg G., Serenius F.* On the site and mechanism of mercury vapor resorption in lung // Ibid. 1969. Vol. 18. P. 42–50.

152. *Berman M.* Computers in biomedical research / Ed. F.W. Stacy, B.D. Waxman. L.: Acad. press, 1965. Vol. 11. P. 7–91.

153. *Bohne F., Nigrovic V., Harmuth-Hoene A.* Einfluß von DTPA auf die Resorption von Zinc // Strahlentherapie. 1967. Bd. 134. S. 293–301.

154. *Bolanowska W., Piotrowski J.* Kinetics of distribution and excretion of lead (Pb-210) in rats. II. Excretion of a single intravenose lead dose // Med. pr. 1968. Vol. 19, N 2. P. 10–15.

155. *Bolanowska W., Piotrowski J., Trojanowska B.* Kinetics of distribution of a single intravenose dose // Ibid. 1967. Vol. 18. P. 29–41.

156. *Bremner J., Devies N.T., Mills C.F.* The effect of zinc-deficiency and food restriction of hepatic zinc proteins in rat // Biochem. Soc. Trans. 1973. Vol. 1, N 4. P. 982–985.

157. *Brown R.G., Godfrey K.R., Kuell A.* Compartmental modelling based on methionine tolerance test data: A case stady // Med. and Biol. Eng. 1979. Vol. 17. P. 223–229.

158. *Bull K.R., Roberts R.D., Inskip M.J., Goodman G.T.* Mercury concentration in soil, grass, earthworms and small mammals near an industrial emission on source // Environ. Pollut. 1977. Vol. 12, N 2. P. 135–140.

159. *Burton G.V., Alley E.J., Rasmussen L.G.* et al. Mercury and behavior in wild mous populations // Ibid. Vol. 14, N 1. P. 30–34.

160. *Cannon H.L.* Lead in vegetation // Geol. Surv. Profess. Pap. 1976. N 957. P. 53–72.

161. *Castellino N., Aloj S.* Kinetics of the distribution and excretion of lead in the rat // Brit. J. Ind. Med. 1964. Vol. 21. P. 308–312.

162. *Castellino N., Aloj S.* Effect of calcium sodium ethylendiamintetraacetat on the kinetics of distribution and excretion of lead in the rat // Ibid. 1965. Vol. 22. P. 172–178.

163. *Cathy W.A., Gene S.D.* Accumulation of lead and cadmium in wild populations of the commeusal rat, rattus norvegicus // Bull. Environ. Contam. and Toxicol. 1982. Vol. 11, N 4. P. 407–417.

164. *Catsch A., Le D.Kh.* Das Verhalten von Radiozinc-Chelaten im Säugetierorganismus // Strahlentherapie. 1966. Bd. 130. S. 557–562.

165. *Cember H.* The influence of the size of the dose on the distribution and elimination of inorganic mercury // Amer. Ind. Hyg. Assoc. J. 1962. Vol. 23. P. 304–308.

166. *Cherian G.M., Hursh J.B., Clarkson T.W., Allen J.* Radioactive mercury distribution in biological fluides and excretion in human subjects after inhalation of mercury vapor // Arch. Environ. Health. 1978. Vol. 33, N 3. P. 109–115.

167. *Clay D.L., Brisbin I.L., Bush. P.B., Provost E.* Patterns of mercury contamination in a wintering waterfowl community // Proc. Ann. Conf. S.E. Assoc. Fish and Wild. 1980. P. 309–317.

168. *David A.M.* Parameter estimation for nonlinear models with emphasis on compartmental models // Biometr. 1983a. Vol. 39, N 3. P. 626–637.

169. *David A.M.* Compartmental modeling and tracer kinetics // Lect. Notes Biomaht. 19836. Vol. 50. P. 302–321.

170. *Distefano J.J., Landow E.M.* Multiexponential, multicompartmental and noncompartmental modeling. I. Methodological imitation and physiological interpretations // Amer. J. Physiol. 1984. Vol. 246, N 5. P. 651–664.

171. *Djuric D., Kerin Z., Graovac-Leposavic L.* et al. Environmental contamination of lead from a mine and smelter: A preliminary Rep. // Arch. Environ. Health. 1971. Vol. 23. P. 275–279.

172. *Durbin P.W.* Plutomium in mam-

mals: influence of plutonium chemistry, route of administration and physiological status of the animal on initial distribution and logterm methabolism // Health Phys. 1975. Vol. 29, N 4. P. 495–510.

173. *Dvorak P.* Ausscheidung von Natrium, Kalium, Magnesium und Zinc // Strahlentherapie. 1970. Bd. 139. S. 611–618.

174. *Edanhouse R.P.,. Young D.R.* Total and organic mercury in benthos organisms near a major submarine westwater outfall system // Bull. Environ. Contam. and Toxicol. 1978. Vol. 19, N 6. P. 758–766.

175. *Edwards T., McBride B.C.* Biosynthesis and degradation of methyl–mercury in human faeces // Nature. 1975. Vol. 253, N 5491. P. 462–464.

176. *Ellis D.* Animal behavior and pollution // Mar. Pollut. Bull. 1984. Vol. 15, N 5. P. 163–164.

177. *Filov V.A., Golubev A.A., Liublina E.I., Tolokontsev N.A.* Quantitative toxicology (selected topics) // Wlev-interscience publication. N.Y. etc.: J. Wiley, 1979. P. 462.

178. *Friberg L.* Studies on the accumulation metabolism and excretion of inorganic mercury (Hg^{203}) after prolonged subentaneous administration to rat // Acta pharmacol. et toxicol. 1956. Vol. 12. P. 411–412.

179. *Fucuda K.* Exposure mode to mercury vapor and body burden in rat and its decreasing pattern // Jap. J. Hyg. 1971. Vol. 26, N 2. P. 257–263.

180. *Furchner J.E., Richmond C.R.* Effect of dietary zinc on the absorption of orally administred Zn-65 // Health Phys. 1962. Vol. 8. P. 35–42.

181. *Gage J.C.* The distribution and excretion of inhaled mercury vapor // Brit. J. Ind. Med. 1961. Vol. 18. P. 287–281.

182. *Getz L.L., Verner L., Prather M.* Lead concentrations in small memmals // Environ. Pollut. 1977. Vol. 13, N 2. P. 151–157.

183. *Gilbert I.G.F., Taylor D.M.* The behaviour of zinc and radiozinc in the rat // Biochem. et biophys. acta. 1956. Vol. 21. P. 545–551.

184. *Glass H.J., Nordin B.C.C.* The analysis of radioisotope clearance date obtained using hone secking isotopes // Phys. Med. and Biol. 1963. Vol. 8, N 4. P. 387–397.

185. *Gotvorn L., Kallander H.* Kvicksilverhalt has ameguagare och Näbmoss vid kvismaren // Medd. Kvismare fagelstat. 1966. Bd. 5. S. 29–33.

186. *Grodzinski W.* Energy flow through populations of small mammals in the alackan taiga forest // Acta theriol. 1971. Vol. 16, N 17. P. 231–275.

187. *Gunasekera S.W., King L.J., Parke D.V.* The excretion of (Zn^{65}) zinc in the rat // Biochem. Soc. Trans. 1973. Vol. 1, N 4. P. 900–902

188. *Gunn S.A., Gould T.C., Anderson W.A.D.* Interference with feacal excretion of zinc-65 by cadmium // Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 1962. Vol. 111, N 3. P. 559–562.

189. *Häkkinen I., Häsänen E.* Mercury in eggs and nestlings of the osprey in Finland and its bioaccumulation from fish // Ann. zool. finn. 1980. Vol. 17. P. 131–139.

190. *Hamady M.K., Probhn N.V.* Behavior of mercury in biosystems. III. Biotransference of mercury through food chaiks // Bull. Environ. Contam. and Toxicol. 1979. Vol. 21, N 1/2. P. 170–178.

191. *Hayes A.D., Rothstein A.* The metabolism of inhaled mercury vapor in the rat studied by isotope techniques // J. Pharmacol. and Exp. Ther. 1962. Vol. 1. P. 138–141.

192. *Henderson R., Shotwell H.P., Krause L.A.* Analyses for total ionic and elemental mercury in urine as basis of biologie standart // Amer. Ind. Hyg. Assoc. J. 1974. Vol. 35, N 9. P. 576–580.

193. *Horinchi K.* Lead in the environment and its effect on man in Japan // Osaka City Med. J. 1970. Vol. 16. P. 1–15.

194. *Hursh J.B., Clarkson J.W., Cherian M.G.* et al. Clearance of mercury (Hg^{197}, Hg^{203}) vapor inhaled by human subjects // Arch. Environ. Health. 1976. Vol. 31, N 6. P. 302–309.

195. *Jannai S., Sachs K.* Mercury compounds in some casten mediterranean fishes, invertebrates and their habitats // Environ. Res. 1978. Vol. 16, N 1/3. P. 403–418.

196. *Jefferies J.D., French M.C.* Lead concentration in small mammals trapped on roadside verges and fied sites // Environ. Pollut. 1972. Vol. 172, N 3. P. 147–156.

197. *Jefferies J.D., French M.C.* Mercury, cadmium, zinc, copper and organochorme insecticide levels in small mammals trapped in a wheat field // Ibid. 1977. Vol. 10, N 3. P. 175–182.

198. *Kapadia A.S., McInnis B.C.* A stoc-

hastic compartmental model with continuous influsion // Bull. Math. Biol. 1976. Vol. 38. P. 695–700.

199. *Kehoe R.A.* Toxicological appraisal of lead in relation to the tolerable concentration in the abmient air // J. Air Pollut. Contr. Assoc. 1969. Vol. 20. P. 119–123.

200. *Kelly R.A.* Conceptual ecological model of the delaware stuary // System, analysis and simulation in ecology / Ed. B.C. Patten, N.Y.: Acad. press, 1976. Chap. 1. P. 3–45.

201. *Kilham L., Low R.J., Conti S.F., Dallenvach F.D.* Internuclear inclussion and neoplasm in the kidney of wild rats // J. Nat. Cancer Inst. 1962. Vol. 29. P. 863–885.

202. *Klassen C.D.* Biliary excretion of metals // Drug Metab. Revs. 1976. Vol. 5. P. 165–196.

203. *Landrigan P.J., Gehlbach S.H., Rosenblum B.J.* et al. Epidemic lead absorption near on are smelter: The role of particulare lead // New Engl. J. Med. 1975. Vol. 292. P. 123–129.

204. *Lorenz H.* Bilding forms of toxic heavy metals, mechanisms of entrance of heavy metals into the food chain and possible measures to reduce levels in foodstuff // Ecotoxicol. and Environ. Sofet. 1979. Vol. 3. P. 47–55.

205. *Magos L., Clarkson T.W., Greenwood.* The depression of pulmonary retention of mercury vapor by ethanol: Identification of the site of action // Toxicol. and Appl. Pharmacol. 1973. Vol. 26. P. 1–4.

206. *Matis J.H., Kodell R.L., Gardenes M.* A note on the use of a stochastic mammillary compartmental model as an environmental safety model // Bull. Math. Biol. 1976. Vol. 38. P. 467–478.

207. *Matsubara-Khan J.* Compartmental analysis for the evaluation of biological half lives of cadmium and mercury in mous organs // Environ. Res. 1974. Vol. 7, N 1. P. 54–67.

208. *McIntoch J.E.A., Lutwak-Mann C.* Zinc transport in rabbit tissues // Biochem. J. 1972. Vol. 126, N 4. P. 869–876.

209. *Mieran G., Favare B.E.* Lead poisoning in roadside population of deermice // Environ. Pollut. 1975. Vol. 8. P. 15–21.

210. *Mitchell R.L.* Soil aspects of trace element problems in plants and animals // J. Roy. Agric. Soc. 1963. Vol. 124. P. 75–86.

211. *Momeni M.H., Rosenblatt L.S., Low N.* Retention and distribution of Ra^{226} in beagles // Health Phys. 1976. Vol. 30, N 5. P. 369–380.

212. *Morgan A., Holmes A., Evans J.C.* Retention, distribition and excretion of lead by the rat after intravenous injection // Brit. J. Ind. Med. 1977. Vol. 34, N 1. P. 37–42.

213. *Mulholland R.J., Sims C.S.* Control theory and the regulation ofecosistem // System, analysis and simulation in ecology / Ed. B.C. Patten. N.Y.: Acad. press, 1976. Chap. 14. P. 373–388.

214. *Nielsen-Kudsk F.* Absorption of mercury vapor from the respiratory tract in man // Acta pharmacol. et toxicol. 1965. Vol. 23. P. 256–262.

215. *Norseth T., Clarkson T.W.* Intestinal transport of Hg^{203}-labeld methylmercury cloride role of biotransformation in rats // Arch. Environ. Health. 1971. Vol. 22, N 5. P. 568–578.

216. *Okubo A.* Diffusion and ecological problems: mathematical models. N.Y.: Springer, 1980. 256 p.

217. *Okunewick J.P., Pond B., Hennessy T.G.* Behavior of radiozinc in the rat plasma // Amer. J. Physiol. 1962. Vol. 202, N 5. P. 926–930.

218. *Pallauf J., Kirchgessner M.* Stoffwechsel des Zinc im tierschen Organismus // Ztschr. Tierphysiol., Tierernähr. und Futtermittelk. 1971. Bd. 28, N 3. S. 121–127.

219. *Pinowska B., Krasnicki K., Pinowski J.* Estimation of the degree of contamination of granvorous birds with heavy metals in agricultural and industrial landscape // Ecol. Pollut. 1981. Vol. 29, N 1. P. 137–149.

220. *Pott F., Brockhaus A.* Vergleich der enteralen und pulmanalen Resorptionquote von Bleiverbindungen // Zbl. Bakteriol. und Hyg. I. Abt. Orig. 1971. Bd. 155. S. 1–17.

221. *Purde P.* Stochastic theory of compartments // Bull. Math. Biol. 1974. Vol. 36. P. 305–309.

222. *Quarles H.D., Hanawalt R.B., Odum W.E.* Lead in small mammals, plants and soil at varying distances from a nighway // J. Appl. Ecol. 1974. Vol. 11. P. 937–949.

223. *Rabinowitz M., Weitherill G.* Lead metabolism in the normal human: stable isotope studies // Science. 1973. Vol. 182, N 4113. P. 725–727.

224. *Rescigno A., Guzpide E.* Estima-

tion of average times of residence, recycle and intraconversion of blood-born compounds using tracer methods // J. Clin. Endocrinol. 1973. Vol. 36. P. 263–276.

225. *Roberrs R.P., Jonson M.S.* Dispersal of heavy metals from abandoned mine workings and their transference though terrestrial food chains // Environ. Pollut. 1978. Vol. 16, N 4. P. 293–310.

226. *Roberrs R.P., Johnson M.S., Hutton M.* Lead contamination of small mammals from abandoned metalliferous mines // Ibid. Vol. 15, N 1. P. 61–69.

227. *Rothstein A., Hayes A.* The metabolism of mercury in the rat studied by isotope techniques // J. Pharmacol. and Exp. Ther. 1960. Vol. 130, N 2. P. 166–176.

228. *Rubini W.E., Mòntalvo G., Lockhart C.P.* Metabolism of zinc-65 // Amer. J. Physiol. 1961. Vol. 200, N 6. P. 1345–1348.

229. *Rubner H.* Über den Einfluss der Körpergrosse auf Stoff und Kraftwechsel // Ztschr. für Biol. 1983. N 19. S. 535–538.

230. *Schlesinger W., Potter G.* Lead, copper and cadmium concentration of small mammals in the Hubbard Brook // Oikos. 1974. Vol. 25. P. 148–152.

231. *Schroeder H.A., Bolassa J.J., Vinton W.H.* Chromium, cadmium and lead in rats: effect on life, span, tumors and tissue ievels // J. Nutr. 1965. Vol. 86. P. 51–66.

232. *Selisko O., Hentschel G., Ackermann H.* Uber die Abhangigkeit der mittleren tödlichen Dosis (DL_{50}) von exogenen Faktoren // Arch. Intern. Pharmacol. 1963. Bd. 145. S. 51–69.

233. *Sharma R., Shupe J.L.* Lead, cadmium and arsenic residues in animal tissues in relation to those in their suvrounding habitat // Sci. Total Environ. 1977. Vol. 7, N 1. P. 53–62.

234. *Shmomura S., Kimura A., Nakagawa H., Tokao M.* Mercury levels in human hair and sex factors // Environ. Res. 1980. Vol. 22. P. 22–30.

235. *Skalincky M., Leibetseder J., Kment A.* Compartmentalyse, eine Methode zum Studium der Stoffwechselkinetik // Zbl. Veterinär. med. 1976. Bd. 23, N 7. S. 588–599.

236. *Smith G.J., Rongstad O.* Small mammal heavy metal concentrations from mined and control sites // Environ. Pollut. 1982. Vol. 28, N 2. P. 121–134.

237. *Steenhout A.* Kinetics of lead storage in teeth and bones: an epidemiologic approach // Arch. Environ. Health. 1982. Vol. 37, N 4. P. 224–230.

238. *Stein P.C., Compell E.E., Moss W.D., Trujillo P.* Mercury in man // Environ. Health. 1974. Vol. 29, N 1. P. 25–27.

239. *Stelter L.H.* Baseline levels of selected trace elements in Colorade oil shale region animals // J. Wildlife Diseases. 1980. Vol. 16, N 2. P. 175–182.

240. *Sundby B.* Equilibrium concentrations of methylmercury in Ottawa river sediments // Nature. 1977. Vol. 270, N 5636. P. 419–420.

241. *Tayler D.M.* Retention of Zn-65 in bones of rats // Ibid. 1961. Vol. 189. P. 932–933.

242. *Teisinger J., Srobova J.* Lead in the blood // Pr. lek. 1964. Vol. 16. P. 3–8.

243. *Torvic E., Pfitzer E., Kereiskes J.G., Blanghard R.* Long term effective half-lives for lead-210 and polonium-210 in selected organs of the male rat // Health Phys. 1974. Vol. 26. P. 81–87.

244. *Trojanowska B.* Investigation on the kinetics of distribution and excretion of mercury Hg^{203} in rats // Chim. et ind. 1964. Vol. 92, N 3/6. P. 303–310.

245. *Weiss M., Sziegoleit W., Förster W.* Dependence of pharmacokinetic parametres of the body weight // Intern. J. Clin. Pharmacol. and Biopharm. 1977. Vol. 15, N 12. P. 572–575.

246. *Welsh W.R., Dick D.L.* Lead concentration in tissues of roadside mice // Environ. Pollut. 1975. Vol. 8. P. 15–21.

247. *Williamson P., Evans P.R.* Lead levels in roadside invertabrates and small mammals // Bull. Environ. Contam. and Toxicol. 1972. Vol. 8. P. 280–288.

248. *Winneke G., Lilienthal H.* Verhaltenstörende Wirkungen von anorganischen Blei in Tierversuch: Eine selektive Ubersicht // Umwelthygiene. 1984. Bd. 17. S. 142–161.

249. *Wren Ch.* Distribution of metals in tissues of heaver, raccoon and otter from Ontario, Canada // Sci. Total. Environ. 1984. Vol. 34. P. 177–184.

250. *Zielhuis R.L.* Dose response relationships for inorganic lead. I. Biochemical and haematological responses. II. Subjective and functional responses. Chronic siguelae. No-respounse levels. // Intern. Arch. Occup. Health. 1975. Vol. 35. P. 1–18, 19–35.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие редактора 3

Введение 5

Популяционная экотоксикология млекопитающих как раздел общей экологии 5

1. Методы системного анализа при определении состояния природных популяций животных. Математические модели 13
1.1. Принципы анализа обмена токсических элементов в организме 13
1.2. Методы токсикокинетического анализа. Камерные модели 15
1.3. Стохастические модели обмена 22
1.4. Оценка степени адекватности моделей реальным системам 27

2. Моделирование обмена токсических элементов у лабораторных крыс 29
2.1. Обмен ртути в организмах лабораторных крыс 30
2.2. Моделирование обмена свинца 38
2.3. Моделирование обмена цинка 44

3. Проблемы экстраполяции токсикокинетических и токсикодинамических закономерностей воздействия токсических элементов с организменного уровня на популяционный 49
3.1. Экстраполяция токсикокинетических параметров на лабораторных мышей и полевок 49
3.2. Критерии токсичности и оценка состояния популяций 54
3.3. Общие положения о градированном и альтернативном характере зависимости "доза–эффект". Понятие нормы 56
3.4. Определение критических уровней токсических элементов 60

4. Особенности накопления токсических элементов млекопитающими в природных популяциях 65
4.1. Содержание токсических элементов в объектах внешней среды и у мелких млекопитающих (литературный обзор) . . . . . .
4.2. Краткая эколого-географическая характеристика районов исследования 72
4.3. Уровни свинца и цинка в растительности и рационах мелких грызунов 74
4.4. Уровни свинца и цинка в организмах грызунов из природных популяций 79
4.5. Поступление токсических элементов в организм животных 85
4.6. Имитация на моделях условий существования природных популяций мелких грызунов 88

5. Загрязнение природных экосистем и оценка состояния популяций мелких млекопитающих 94
5.1. Оценка доли "пораженных" особей в природных популяциях грызунов 94
5.2. Прогноз состояния природных популяций мелких грызунов (математическое моделирование динамики численности) 101

6. Биологическое концентрирование токсических элементов трофическими уровнями природных экосистем 108

Заключение 116

Литература 119