

А.А. ЧИРКИН, И.М. ПРИЩЕПА, А.Н. ДУДАРЕВ

ОСНОВЫ КСЕНОБИОЛОГИИ

**Учебное пособие
КУРС ЛЕКЦИЙ**

УДК 577(075)
ББК 28.072я73
Ч 65

Авторы:

А.А. Чиркин – заведующий кафедрой химии, доктор биологических наук, профессор УО «ВГУ им. П.М. Машерова»

И.М. Прищеп – заведующий кафедрой анатомии, физиологии и валеологии человека, доктор биологических наук, профессор УО «ВГУ им. П.М. Машерова»

А.Н. Дударев – преподаватель кафедры анатомии, физиологии и валеологии человека УО «ВГУ им. П.М. Машерова»

Рецензент:

М.Л. Доценко – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропидевтики БГМУ

Учебное пособие написано в соответствии с разделом «Основы ксенобиологии». В нём даны основные представления о чужеродных веществах и их свойствах. Затронуты проблемы стресса и метаболической терапии. Освещены вопросы биологического действия ионизирующего излучения и токсинов на организм. Пособие предназначено для студентов и преподавателей биологических специальностей.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4-11
1 Обмен веществ с позиции ксенобиологии.....	12-31
2 Общий адаптационный синдром и ксенобиотики.....	31-39
3 Метаболизм ксенобиотиков.....	39-52
4 Молекулярные механизмы повреждения печени.....	52-61
5 Алиментарная ксенобиология.....	61-77
6 Влияние радиоактивных ксенобиотиков на биосферу.....	77-92
7 Метаболическая терапия	92-103
8 Природные ксенобиотики – стражи и враги здоровья.	103-114
9 Ксенобиотики в быту	114-129
10 Система иммунитета организма и ксенобиотики (И.А.Новикова, В.П.Булавкин, Э.А.Доценко).....	129-148
Заключение.....	149-154
Литература.....	155-156

Введение

Загрязнением в узком смысле считается привнесение в какую-либо среду новых, не характерных для нее физических, химических и биологических агентов или превышение естественного среднесноголетнего уровня этих агентов в среде.

С экологических позиций те или иные компоненты вносятся не просто в воду, атмосферный воздух или почву - объектом загрязнения всегда является экосистема (биогеоценоз). Кроме того, избыток одних веществ в природной среде или просто наличие в ней других веществ (новых примесей) означает изменение режимов экологических факторов, поскольку вредные вещества по сути дела являются экологическими факторами. Следовательно, режим этих факторов (или их состав) отклоняется от требований экологической ниши того или иного организма (или звена в пищевой цепи). При этом нарушаются процессы обмена веществ, снижается интенсивность ассимиляции продуцентов, а значит, и продуктивность биогеоценоза в целом.

Загрязняющим агентом окружающей среды может быть любое вещество, находящееся в составе воздуха, воды, почвы. Они могут иметь как природное (например, вулканические извержения, пыльца растений, поднимаемая ветром пыль и т.п.), так и антропогенное (в результате деятельности человека) происхождение.

Загрязнение среды представляет собой сложный, многообразный процесс. Химические соединения, находящиеся в отходах производств, оказываются обычно там, где изначально их не было. Многие из них химически активны и способны взаимодействовать с молекулами, входящими в состав тканей живого организма, или активно окисляться на воздухе. Понятно, что такие вещества оказываются ядами по отношению ко всему живому. Привнесение в экосистему и размножение чуждых ей видов организмов является биологическим загрязнением. Загрязнение микроорганизмами называют также бактериологическим или микробиологическим загрязнением.

С развитием науки и техники, ускорением процессов индустриализации и урбанизации, влияние человека на окружающую среду многократно возросло. Антропогенными традиционно называют факторы среды, возникающие в результате хозяйственной деятельности человека. Чаще всего под ними понимают различные виды загрязнений окружающей среды, поскольку они имеют довольно отчетливые проявления в изменении функционального состояния организма. Так, при превышении предельно допустимых концентраций химических веществ в атмосфере в полтора раза, регистрируют достоверные сдвиги иммунологических, биохимических и физиологических параметров, а при двух-трех кратном превышении предельно допустимых норм, отмечают статистически значимые сдвиги показателей острой заболеваемости. Кроме того, данные многих исследований свидетельствуют о связи различных заболеваний даже с незначительным загрязнением окружающей среды. Например, выявлена зависимость между заболеваниями нервной сис-

темы и органов чувств и содержанием в воздухе угольной пыли, нарушениями зрения и концентрацией соединений фтора. Следует отметить, что химическое воздействие, обусловленное массовым загрязнением природной среды продуктами хозяйственной деятельности человека, является наиболее распространенной формой антропогенного воздействия.

Некоторые заболевания приобретают особое значение, становясь фактором отбора, если их частота нарастает вместе с ростом загрязнения. Установлено, что значительное давление негативных факторов окружающей среды способно постепенно изменять генотип организмов, создавая причудливые варианты генотипа. Так, в регионах широкого распространения малярии возникли и наследуются генетические дефекты глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов. Люди с таким дефектом менее подвержены заболеванию малярией, поскольку эритроциты разрушаются быстрее, чем необходимо для жизненного цикла малярийного плазмодия. Эти люди выживали, являясь устойчивыми к малярии, но они оказались более подвержены действию химических веществ окружающей среды из-за низкой устойчивости эритроцитов. Считается, что на менее загрязненных территориях уровень биологической приспособленности населения остается выше. Однако длительные исследования показали, что жители загрязненных районов оказались наиболее устойчивыми к воздействию окружающей среды. Этот факт объясняют тем, что в результате генетико-демографических процессов у населения, проживающего на более загрязненной территории, расширился диапазон адаптивной нормы, то есть, можно говорить об имеющем место процессе приспособления к условиям окружающей среды. Так, по данным А.А.Чиркина и соавторов у 85% ликвидаторов аварий на ЧАЭС, начиная с 1987 года, развиваются адаптационные изменения в системе транспорта липидов в крови. Но надо помнить, что за механизмы адаптации надо платить на популяционном уровне. И, действительно, возникла угроза, что у 15% ликвидаторов может развиваться метаболический синдром X (ожирение, гипертензия, инсулинорезистентность, гипо-альфа-липопротеинемия и гипертриглицеридемия); развивающийся метаболический синдром X является наиболее частой причиной внезапных смертей среди кажущегося полного здоровья. В процессе приспособления напрягаются адаптационные механизмы, что часто ведет к истощению физиологических резервов, перенапряжению и сбоям этих механизмов. В целом, ухудшение экологической ситуации приводит к выраженному напряжению демографических процессов, увеличению интенсивности миграции населения, неблагоприятным изменениям состояния здоровья всей популяции, проживающей в данных условиях.

Антропоэкологическое воздействие приводит к напряжению и следующему за ним утомлению организма вследствие нарушения нормального функционирования регуляторных и гомеостатических систем и исчерпания их ресурсов. В ответ на утомление происходит направленная компенсация — перераспределение резервных функций организма.

Таким образом, можно заключить, что на современном этапе развития человеческого общества загрязнение становится одним из ведущих факторов

изменений природы, а вместе с ней и самого человека. В связи с этим, проблемам антропогенных загрязнений и путям их предотвращения уделяется большое внимание.

Так, ежегодное количество промышленных, транспортных, сельскохозяйственных и коммунально-бытовых выбросов оценивается более чем в 600 млн. тонн. С ними в окружающую среду попадает огромное количество химических соединений. В зависимости от свойств и условий среды, химические вещества транспортируются в ней, трансформируются и разлагаются, или аккумулируются, поскольку не могут быть утилизированы. Первичные токсичные элементы (ртуть, мышьяк, селен, хром), используемые в технологических процессах, и вторичные токсические соединения на основе азота, серы и некоторых других элементов, появляющиеся в результате сжигания и переработки отдельных видов промышленного сырья и отходов, загрязняют почвенно-растительный слой и, кроме того, могут переходить и аккумулироваться в растениях. Такое накопление вредных веществ в почве, тканях растений и животных, а соответственно и в пище людей является очень опасным, особенно учитывая тот факт, что человек в большинстве случаев занимает высшее звено в пищевых цепях. Миграция антропогенных загрязнений по неразрывным природным цепям способствует быстрому распространению и проникновению загрязняющих веществ во все компоненты окружающей среды. Таким образом, загрязнению подвержены все основные среды жизни. Все живые существа постоянно подвергаются многократному, а часто и непрерывному действию химических веществ. Чем совершеннее организм, чем подвижнее образ жизни, тем разнообразнее химическое окружение. В наибольшей степени это касается человека: он, в дополнение к естественным химическим продуктам, которые неизменно присутствуют в воздухе, воде, почве и пище, создал и продолжает изобретать все новые и новые соединения для производственной деятельности, для быта, для лечения.

Все эти вещества чужеродны организму, а многие чужды ему. Чтобы им противостоять, в процессе эволюции у животных и человека возникли приспособительные реакции. Без них животный организм не смог бы развиваться, воспроизводить себе подобных, словом, существовать.

Ксенос — чужой, биос — жизнь. Значит, **ксенобиотик** — это чужеродное и чуждое организму химическое вещество. Оно физиологически активно, так как может взаимодействовать с биомолекулами — с белками, липидами и т. д., входящими в состав клеток. С биомолекулами клеток обычно вступают в контакт естественные биорегуляторы: нейромедиаторы (химические посредники, передающие информацию от клетки к клетке) и биомодуляторы (посредники иного свойства, которые подстраивают работу клеток, выводят их на оптимальный режим жизнедеятельности). А когда с биомолекулами взаимодействуют не естественные, а чужеродные вещества, то изменяются функции самих клеток, и органов, и систем, даже организма в целом.

Химическое строение и биологическое действие ксенобиотиков разнообразны. Практически все ксенобиотики в организме животных, растений и человека претерпевают превращения, которые происходят спонтанно или ка-

тализируются ферментами. Ферменты, осуществляющие химическое изменение молекулы ксенобиотика, обнаружены во многих органах и тканях. **Ксенобиология** изучает пути поступления, распространения, выведения и превращения чужеродных соединений в живом организме и механизмы вызываемых ими биологических реакций.

Ксенобиология как наука сформировалась в XX в., хотя самое раннее упоминание о метаболизме чужеродных соединений относится к тридцатым годам XIX в. В свою очередь ксенобиологию как науку можно подразделить на более узкие области — ксенобиофизику, ксенобиохимию, ксенофизиологию и др. Кроме того, действие различных веществ на организм или отдельные структуры изучается фармакологией и токсикологией. Прежде чем попасть в клетку, ткань и организм в целом, ксенобиотик взаимодействует с плазматической мембраной, вызывая различного рода биологические эффекты.

Физико-химическое описание процессов взаимодействия экзогенных ксенобиотиков с клеточными структурами, в первую очередь с первичной мишенью их атаки — плазматической мембраной, а также механизмов их поступления входит в одну из задач ксенобиофизики. Попадая в организм, большинство ксенобиотиков подвергается в организме ферментативному превращению, которое по аналогии с процессами классической биохимии называют метаболическим. Метаболизм ксенобиотиков является предметом изучения наиболее бурно развивающейся отрасли ксенобиологии — ксенобиохимии.

Ксенофизиология изучает процессы жизнедеятельности и функции живых организмов на всем протяжении их развития в условиях действия ксенобиотиков.

В настоящее время постановка задач в ксенобиологии диктуется, прежде всего, общими задачами биологии, химии и медицины. Особое значение для биологии имеют данные по метаболизму микроорганизмов, растений и животных, которые играют существенную роль в обезвреживании веществ антропогенного происхождения.

Исходные органические соединения и их метаболиты могут передаваться по трофической цепи питания от одного организма к другому, что приводит к чрезмерной их аккумуляции. В этой ситуации адаптация организмов к новым условиям зависит от набора и мощности ферментов, катализирующих метаболизм ксенобиотиков, что следует учитывать при проведении мероприятий по охране окружающей среды, т.е. при рассмотрении экологических проблем.

Принципы метаболизма ксенобиотиков, и особенно ферментов, принимающих участие в этих процессах, с успехом используются в синтезе органических веществ. Сейчас известны ферментативные реакции превращения большинства классов органических соединений живыми организмами. Специфичность и эффективность делают их более выгодными по сравнению с химическим синтезом. Таким образом, отмечается связь с другой бурно развивающейся отраслью науки — биотехнологией.

Создание новых лекарственных препаратов и установление механизма их действия неясно без всестороннего изучения их метаболизма, что в конечном итоге обеспечивает безопасность лечения и указывает на тесную связь ксенобиологии с медициной.

Ксенобиотики воздействуют на живой мир, и на человека в частности, в самых различных комбинациях не только друг с другом, но и с факторами окружающей среды. Поэтому многие из ксенобиотиков, вошедших в сегодняшнюю практику, могут оказывать опасное биологическое воздействие.

Все лекарственные препараты, за исключением средств заместительной терапии (скажем, гормонов или ферментов), — ксенобиотики. Однако — и это очень важно — в фармацевтических дозах вызываемые ими изменения не выходят за те пределы, в которых еще возможна нормальная работа органов. Поэтому многие из лекарств применяются с немалой пользой. Но при увеличении дозы, например при неоправданном бесконтрольном употреблении лекарств, нарушается работоспособность клеток, тканей, органов и лекарство оказывает уже токсическое действие...

Далеко не только чужеродные вещества чужды организму; и некоторые свойственные организму, возникающие в нем при обмене веществ естественные химические соединения могут оказаться для него чуждыми. Вот почему все вещества, даже природного происхождения, обязательно подвергаются токсикологическому обследованию. Для ксенобиотиков введены строго контролируемые предельно допустимые дозы и концентрации — в воздухе, в воде, в почве, в пище, в предметах домашнего обихода. Для лекарственных препаратов установлена предельная величина разовых, суточных, а иногда курсовых доз. По той же причине категорически не рекомендуется применять лекарственные препараты (в том числе и свойственные организму, наподобие витаминов и гормонов) без назначения врача.

При длительном воздействии химических соединений организм непременно должен приспособиться к чужеродным и к чуждым веществам. Есть несколько способов, как это сделать: вывести ксенобиотики из организма, обезвредить их в самом организме, утилизировать чужеродные вещества для собственных нужд, уменьшить восприимчивость биомишеней. Приспособление утрачивается, если сила повреждающего действия ксенобиотиков превышает мощность защитных механизмов.

Организм располагает несколькими механизмами выведения чуждых веществ в неизмененном виде через легкие, почки, пищеварительный тракт, потовые железы, а у кормящих матерей и через молочные железы. Однако возможности этого способа весьма ограничены, поскольку пропускная способность выделительных систем не беспредельна. Впрочем, именно такое удаление веществ часто используется в медицине. Например, при ингаляционном наркозе летучие вещества выводятся через легкие вместе с выдыхаемым воздухом. Для удаления нелетучих отходов обмена веществ, а также при отравлениях искусственно усиливают отделение мочи; этот прием называют форсированным диурезом. Однако гораздо чаще ксенобиотики выводятся из организма иными способами.

В печени содержатся глюкуроновые кислоты, назначение которых состоит в том, чтобы связывать низкомолекулярные отходы метаболизма в организме. Они могут образовывать парные соединения с ксенобиотиками, лишая их физиологической активности. Это свойство характерно для ворсинчатой поверхности эритроцитов и для некоторых белков крови (альбумины), которые, кстати, по разнообразию намного превосходят глюкуроновые кислоты. В любом случае связанные гидрофильные ксенобиотики удаляются через почки, гидрофобные — переносятся в печень и там постепенно метаболизируются ферментами до неактивных форм легко выводимых из организма.

Когда в организм попадают антигены (вирусы, токсины бактериального происхождения, другие чужеродные биополимеры, в частности белки из пересаженных органов и тканей), в борьбу с ними вступает иммунная система. Она вырабатывает белки — иммуноглобулины, выполняющие роль антител. Глобулины накапливаются в крови и взаимодействуют именно с теми чуждыми организму антигенами, против которых направлен иммунный ответ. Так образуются комплексы антиген — антитело, в составе которых антигены уже неспособны, воздействовать на биомишени. Эти комплексы захватываются затем фагоцитами. Иммунный ответ — одна из важнейших приспособительных реакций. Антитела могут вырабатываться и к низкомолекулярным веществам, но лишь в тех случаях, когда они искусственно присоединены к полимерам. Этот прием используют для очень тонких иммунных методов определения веществ в крайне малых концентрациях. Более того, такие объединенные антигены дают возможность получить строго специфические искусственные вакцины.

Ферментативное разрушение ксенобиотиков осуществляется в крови и в различных органах, главным образом в печени. Суть этой приспособительной реакции в том, что усиливается выработка, или, как говорят, индукция, ферментов. Естественно, действие ксенобиотиков при этом существенно укорачивается, однако оно практически не ослабевает. Индукция как бы подгоняет ферменты к новым условиям жизнедеятельности при появлении избытка тех или иных веществ. И когда в организм попадают ксенобиотики, структурно похожие на естественные субстраты, они быстро деградируют. И лишь в редких случаях под действием ферментов некоторые ксенобиотики превращаются в еще более ядовитые соединения — происходит так называемый летальный синтез. Это одна из главных причин обязательной токсикологической оценки всех без исключения новых веществ, в том числе и природных.

Для приспособления к действию ксенобиотиков, существует еще сио-минутная регуляция гомеостаза. В ее основе — рефлекторные реакции, которые, однако, не в состоянии работать долго: они быстро истощаются и неспособны, помочь организму приспособиться к длительным химическим воздействиям.

Но вот что важно: скоротечные компенсаторные реакции включаются в начальном периоде. С них все начинается, и одновременно запускаются другие механизмы адаптации. И если действие чужеродного вещества продол-

жается (или многократно возобновляется), то в зависимости от самого ксенобиотика и от того, как он действует на биомишени, идут уже известные нам реакции: удаление в неизмененном или в преобразованном виде, иммунный ответ, разрушение, утилизация подходящих веществ.

Есть и еще одна приспособительная реакция: толерантность, при которой биомишени становятся нечувствительными к длительному действию ксенобиотиков. Само слово толерантность (или переносимость) означает утрату чувствительности биомишени к определенной дозе ксенобиотика. Иногда ее обозначают термином «привыкание»; это не просто менее удачно, но, пожалуй, даже неправильно: ведь привыкание означает не состояние организма, а процесс, в результате которого может возникнуть и переносимость, и привычка, и даже пристрастие.

Переносимость развивается постепенно, когда ксенобиотик длительно, непрерывно или часто попадает в организм в одной и той же либо в постепенно увеличивающейся дозе. Она возникает ко многим, — но, вероятно, не ко всем — чужеродным веществам, в том числе и к лекарственным препаратам при их ежедневном употреблении в течение двух-трех недель (иногда значительно дольше). Это не стойкая утрата чувствительности: если вещество перестало поступать в организм, то через несколько дней чувствительность к нему восстанавливается. Но как только, систематическое воздействие того же вещества возобновляется (скажем, в производственных условиях или при повторении лечебного курса), толерантность возникает еще быстрее, чем вначале.

Толерантность начинается уже после однократного действия ксенобиотика. Это — острая толерантность. Вещество действует заметно слабее при повторном введении в той же дозе (если прошло не менее часа, но не более суток). Ответ организма к разным воздействиям угасает не обязательно одновременно и в равной степени. Толерантность не строго специфична: возможно, перекрёстная переносимость к веществу, похожему на ксенобиотик, к которому уже развилась нечувствительность.

Переносимость известна очень давно. Так, по преданию, понтийский царь Митридат, опасаясь быть отравленным, длительное время принимал ядовитые вещества в небольших дозах, чтобы выработать у себя нечувствительность к их действию. Но он не знал, что потерянный ответ организма может возобновиться, когда доза ксенобиотика значительно увеличена.

В настоящее время остаётся ряд вопросов, требуемых дальнейшей разработки. Может ли ксенобиотиком или ксенобиотическим фактором считаться не вещество, а организм, который обитает внутри другого (вирусы, паразиты). Является ли ксенобиотиком вещество, если одни особи вида от него погибают, а другие абсолютно «равнодушны»? Особого внимания заслуживает проблема неорганических веществ как ксенобиотиков, если их концентрация увеличивается постепенно и естественно.

При изучении курса «Основы ксенобиологии» основное внимание уделяется темам: биологическая активность ксенобиотиков, взаимодействие ксенобиотиков с биологическими мембранами и т. д. На наш взгляд больше-

го внимания заслуживают темы: ксенобиотики и продукты питания, ксенобиотики и стресс, ксенобиотики и апоптоз, иммунные механизмы борьбы с ксенобиотиками и т. д.

Известно, что 70% ксенобиотиков человек получает с пищей, а технический прогресс не стоит на месте, поэтому в теме «ксенобиотики и продукты питания» особое внимание следует уделить проблемам: опасных пищевых добавок (консерванты, подсластители), трансгенным продуктам и биологически активным добавкам.

Около 20% ксенобиотиков человек получает с вдыхаемым воздухом, а так как треть жизни люди проводят дома, то сильное воздействие оказывают ксенобиотики жилища. Основным ксенобиотиком жилища является домашняя пыль, содержащая микроклеши, обитающих преимущественно в постельных принадлежностях. Поэтому проблема экзогенных аллергенов имеет важное практическое значение для ксенобиологии.

Заслуживают внимание и мало изучены новые разделы: «ксенобиотики и апоптоз», «ксенобиотики и стресс». Их изучение способствует более полному пониманию процессов жизнедеятельности на уровне клетки и всего организма в целом.

В разделе «Токсическое действие ксенобиотиков» мы углубляем знание студентов о промышленных ядах, химических удобрениях и средствах защиты растений, токсинах животного и растительного происхождения, боевых отравляющих веществах и т. д. Особое внимание следует уделить лекарственным средствам и продуктам фармацевтической промышленности.

Молекулы трёх веществ – никотина, морфина и этанола отнимают у людей столько же здоровья, сколько и мировые войны, поэтому так важно уделить внимание этой теме не только на лекционных, но и на лабораторных занятиях по ксенобиологии: «Определение смол в табачном дыме», «Воздействие спирта на белки» и т. д.

Отдельного разговора заслуживает раздел «Иммунные механизмы борьбы с ксенобиотиками», т. к. именно защитная роль иммунной системы, позволяет обезвреживать болезненное воздействие ксенобиотиков.

Но ксенобиотики могут действовать, не только попадая с пищей, воздухом и водой, но и продуцируются одним организмом внутри другого. Подтверждение этому – паразиты и вирусы, причём последние не только выделяют ксенобиотики, но и влияют на структуру ДНК вирусоносителя, что заслуживает внимательного изучения.

Завершая введение в учебное пособие, следует высказать фантастическую, но научно обоснованную мысль: организм человека имеет потенциальные возможности к защите от всех созданных и создаваемых ксенобиотиков. Проблема «быть или не быть» связана с количественными параметрами взаимодействия человека с ксенобиотиком. Некоторые аспекты этой проблемы предлагаются вашему вниманию в данном учебном пособии.

ГЛАВА 1

ОБМЕН ВЕЩЕСТВ С ПОЗИЦИЙ КСЕНОБИОЛОГИИ (МОЛЕКУЛЯРНАЯ КСЕНОБИОЛОГИЯ)

Организм человека является открытой системой, находящейся в состоянии постоянного обмена веществами и энергией с окружающей средой. В связи с этим для понимания молекулярной ксенобиологии необходимо знание метаболизма и его регуляции. Метаболизм и его регуляция являются объектами изучения биологической химии и фармакологии. Однако, некоторые процессы, являющиеся общими мишенями для действия ксенобиотиков, а также молекулярные процессы их обезвреживания являются важными для ксенобиологии.

1.1. Взаимодействия организма и ксенобиотиков

Еще в 1962 году русский физиолог А.И.Венчиков писал, что главенствующий принцип современной лечебной медицины основан на использовании агентов, являющихся по своей природе (в качественном либо в количественном отношении) чужеродными началами для организма (антибиотики, обычные фармакологические средства и т.п.). В отношении чужеродных начал со стороны организма проявляется в той или иной степени реакция сопротивления защитного характера. Она выражается, в частности, в деятельности различного рода физиологических барьеров (печеночного, гематического, клеточных поверхностей и др.), препятствующих поступлению чужеродных тел и элементов к внутренним системам организма. Приводятся в действие и такие механизмы, как выделительные аппараты, избавляющие организм от несвойственных ему веществ. Последние могут обезвреживаться частично и в самих тканях. В конечном счете, чужеродные начала, приводя к лечебному эффекту, обычно оказывают на организм в той или иной степени и токсическое влияние. С другой стороны, может существовать и противоположный принцип воздействия на организм: влиять на ход физиологических процессов путем применения веществ, свойственных самому организму, в нормальных условиях поступающих в него из внешней среды и являющихся для него жизненно необходимыми («биотическими») факторами. При определенных условиях применения они не вызывают реакции сопротивления защитного порядка. К числу таких продуктов относятся, в частности, витамины и микроэлементы.

Во взаимодействии организма и ксенобиотиков следует решить два вопроса: 1) как эти вещества действуют в состоянии физиологической нормы; 2) как эти вещества действуют в состоянии патологии. Один из древнейших приемов воздействия на живой организм заключается в искусственном введении в него тех или иных активных веществ неорганического, растительного или животного происхождения. Они могут быть как сравнительно простые (соли тяжелых металлов), так и весьма сложные по химическому строению ксенобиотики (некоторые алкалоиды). Указанные вещества, по мнению А.И.Венчикова, могут действовать на больной организм следующими путя-

ми: 1) путем возбуждения деятельности тех или иных его систем (например, кровообращения), 2) угнетения их (подавления болевой чувствительности), 3) путем прекращения жизнедеятельности патогенных микроорганизмов, 4) доставки организму недостающих ему веществ (витаминов, микроэлементов).

Общепринятое представление о зависимости физиологического эффекта от массы примененного вещества (например, микроэлемента) является упрощенным. При применении ряда солей микроэлементов в весьма малых «биотических» количествах выявлялась их способность эффективного действия. В учебниках физиологии первой половины 20 века приводились впечатляющие примеры взаимодействия организма и ксенобиотика. Так, человек переносит в некоторых случаях четыреххлористый углерод в количестве до 40 мл, но наблюдались случаи гибели после приема всего лишь 1,5 мл (Н.А. Сохотинский, 1937). Ежи весьма устойчивы к действию змеиных ядов, кантаридина. На кроликов практически почти не действует аминокантаридин, в то время как у кошек он уже в минимальных количествах вызывает отравление. Известна высокая чувствительность животных организмов к стрихнину (смертельная доза его, вычисленная на 1 кг массы тела, для кроликов равна 0,6 мг, для голубей – 10 мг). Однако семена индийской чилибухи, содержащие стрихнин в количестве 0,5-1,1%, могут служить для птицы носорога излюбленным кормом.

Растворимые соли меди, как и все тяжелые металлы, относятся к сильным цитоплазматическим ядам. Водоросль *Spirogyra* погибает при наличии в воде солей меди в концентрации 0,0000001%; плесень *Mucor mucedo* гибнет от раствора сернокислой меди, взятой в концентрации 0,016%, но в то же время близкая к ней чернильная плесень (*Penicillium glaucum*) не только не погибает, но и продолжает расти в этих растворах, взятых в концентрациях от 1 до 21%. Возможна ли вообще жизнь без минеральных веществ? Значение их ярко выступает, в частности, из опытов бессолевого питания животных. Уже давно установлено, что при кормлении мышей очищенным казеином, сахаром и жиром наступает их гибель, а при добавке золы молока, т.е. его минеральных веществ, продолжительность жизни этих животных удлиняется (Н.И. Лунин, 1880). Кормление собак мясом, лишенным путем промывания возможно большего количества солей, также вызывало их гибель, но значительно быстрее, чем при обычном голодании с дачей воды (Форстет, 1880). Инстинктивное стремление к солям заставляет порой диких травоядных животных делать пробеги в сотни километров, чтобы полакомиться выступающую на поверхность земли соль; первобытные жители центральной Африки в погоне за той же солью некогда выпаривали мочу и собирали золу какала, чтобы получить драгоценный для их организма продукт.

А.И. Венчиков развивал учение о биотиках. По его мнению, биотики – это химические вещества экзогенного происхождения, обладающие свойством путем вхождения в биохимические структуры и системы организма в качестве жизненно необходимого агента в ходе физиологических процессов нормализовать их, а также повышать сопротивляемость организма действию

на него вредных агентов. К биотикам могут быть отнесены макроэлементы, витамины, а также в определенных случаях и некоторые микроэлементы (например, железо, кальций, сера, медь, цинк, марганец, йод), в тех малых, «биотических», количествах, в каких они входят в биохимические структуры организма. Будучи применены в общепринятых макродозах, они выступают в качестве угнетателей жизненных процессов (антисептических, «прижигающих» и т.п. средств). Таким образом, одно и то же химическое вещество может в зависимости от применяемого количества обладать качествами биотического и токсического средства.

Недостаток тех или иных микроэлементов сопровождается характерными заболеваниями, как растений, так и человека. Например, при недостатке бора у свеклы наблюдается такое заболевание, как «гниль сердечка», при недостатке цинка – «пятнистый хлороз» citrusовых, «белая почка» кукурузы; меди – «болезнь обработки» (невызревание злаков). У человека возможно развитие эндемического зоба при недостатке йода в окружающей среде или кариеса при недостатке фтора.

Если в определенных, весьма небольших количествах микроэлементы жизненно необходимы организму, то при избыточном поступлении их в организм они могут стать для него источниками заболеваний. Это связано с заменой глиняной или деревянной посуды на металлическую, широким внедрением металлических пломб и протезов при санации полости рта, развитии различных отраслей химической или металлургической промышленности. При поступлении в организм малых количеств тяжелых металлов отравление может развиваться медленно без заметных симптомов. Такие отравления могут быть связаны не только с непосредственной работой на вредном производстве, но и с загрязнениями окружающей среды, включая воду, воздух, почву, продукты питания. Кроме того, определенные области земной поверхности могут содержать повышенные количества тех или иных элементов. Известны биогеохимические провинции с повышенным содержанием молибдена (токсикозы животных), меди (экзотические атаксии), бериллия, стронция (бериллиевые, стронциевые рахиты), селена («щелочная болезнь»), никеля (заболевания глаз) и др. Наряду с явно отрицательным действием избытка микроэлементов, существуют организмы, накапливающие значительные их количества без видимого для себя вреда. Таких организмов-концентраторов особенно много встречается среди растений, особенно морских. Например, ламинарии и фукусы содержат до 1% йода, асцидии – до 1% ванадия при перерасчете на сухую массу.

Приведенные примеры из монографии А.И.Венчикова, изданной более 40 лет тому назад, могут быть существенно расширены при знакомстве с современными монографиями и учебниками по экологии. Заслуга А.П.Венчикова состоит в том, что он впервые обосновал необходимость биохимических исследований при изучении взаимодействий организма и ксенобиотиков.

1.2. Ксенобиотики – регуляторы активности ферментов

Активаторы ферментов - это вещества 1) формирующие активный центр фермента (Co^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} , Ca^{2+}); 2) облегчающие образование фермент-субстратного комплекса (Mg^{2+}); 3) восстанавливающие SH-группы (глутатион, цистеин, меркаптоэтанол); 4) стабилизирующие нативную структуру белка-фермента. Активируют ферментативные реакции обычно катионы (в таблице Менделеева с 19 по 30). Анионы менее активны, хотя ионы хлора и анионы некоторых других галогенов могут активировать пепсин, амилазу, аденилатциклазу. Активаторами могут быть белки: апопротеин А-I (ЛХАТ), апопротеин С-II (ЛПЛ).

Ингибиторы ферментов - это соединения, которые, взаимодействуя с ферментом, препятствуют образованию нормального фермент-субстратного комплекса, уменьшая тем самым скорость реакции или прекращая ее. Ингибиторы делят на две группы: 1) неспецифические, вызывающие денатурацию белка-фермента (соли тяжелых металлов, кислоты, щелочи и др.). Их действие не связано с механизмами ферментативного катализа. 2) специфические, действие которых связано с механизмами ферментативного катализа.

По типу ингибирования различают необратимое и обратимое ингибирование. При необратимом ингибировании происходит непрерывная модификация молекул фермента, в результате чего фермент частично или полностью теряет свою активность. Сюда относят ингибиторы, которые прочно и необратимо связывают функциональные группы активного центра или стойко изменяют валентность металла в активном центре: 1) ингибиторы металлосодержащих ферментов (HCN , KCN , CO , NaN_3) - дыхательные яды, т.к. стойко меняют валентность Fe и Cu, препятствуя переносу электронов; 2) вещества, связывающие SH-группы (монойодацетат, соединения ртути и мышьяка); 3) вещества, связывающие OH-группы серина в активном центре (фосфорорганические соединения, например, диизопропилфторфосфат). Обратимое ингибирование поддается количественному изучению на основе кинетики Михаэлиса-Ментен. Обратимые ингибиторы делят на конкурентные и неконкурентные.

Конкурентный ингибитор - это молекула, настолько похожая по своей структуре на молекулу субстрата, что фермент не может различить их. В результате связывания конкурентного ингибитора с активным центром фермента падает концентрация истинных фермент-субстратных комплексов и скорость реакции. Ингибитор в продукт не превращается. Конкурентные ингибиторы увеличивают K_m реакции, но не влияют на $V_{\max}$. Напомним, что K_m – концентрация субстрата, при которой скорость реакции равна половине максимальной ($V_{\max}$). Роль ингибитора, поскольку он конкурирует с субстратом за активный центр, сводится фактически к «разбавлению» субстрата. Следовательно, для достижения скорости реакции, равной половине $V_{\max}$, требуется теперь большая концентрация субстрата. Так как путем увеличения количества субстрата можно нейтрализовать действие ингибитора, $V_{\max}$ не меняется.

Неконкурентный ингибитор - это молекула, связывающаяся с неактивным центром фермента. Обратимые неконкурентные ингибиторы понижают V_{max} , но поскольку ингибиторы этого типа не мешают связыванию субстрата с активным центром фермента, величина K_m не меняется. Механизм ингибирования состоит в снижении скорости, с которой субстрат в составе фермент-субстратного комплекса превращается в продукт. Поэтому при неконкурентном ингибировании уменьшается лишь величина V_{max} .

Для медицинской и валеологической практики важно представление об антиметаболитах, которые являются конкурентными ингибиторами природных субстратов (точнее, ферментов, превращающих эти субстраты). Сульфаниламидные препараты вытесняют парааминобензойную кислоту из фермент-субстратного комплекса, что тормозит образование фолиевой кислоты и подавляет жизнедеятельность бактерий.

1.3. Структурно-функциональная организация мембран и ксенобиотики

Мембраны - это высокоорганизованные структуры, отграничивающие внутреннее пространство клетки или ее отсеков, построенные из белков и липидов.

Мембраны выполняют следующие функции: 1) отделяют клетки от окружающей среды. Обладают избирательной проницаемостью, содержат специфические транспортные системы. Внутренние мембраны клеток ограничивают органеллы и формируют обособленные внутриклеточные отсеки - компартменты. Они обеспечивают функциональную специализацию клетки; 2) играют центральную роль в системе межклеточных взаимодействий. В них располагаются рецепторы, воспринимающие химические, физические и другие внешние сигналы. Некоторые мембраны сами способны генерировать сигнал (химический или электрический); 3) участвуют в процессах превращения энергии (фотосинтез, окислительное фосфорилирование).

Все мембраны обладают общими свойствами: 1) это плоская структура толщиной в 2-3 молекулы, образующая сплошную перегородку; 2) состоят из липидов и белков в соотношении от 1:4 до 4:1. Имеются также углеводы, связанные с липидами и белками; 3) липиды мембран это относительно небольшие молекулы, имеющие гидрофобные и гидрофильные группы; 4) белки мембран выполняют роль насосов, клапанов, рецепторов, ферментов и преобразователей энергии. Белки мембран встроены в липидный бислой; 5) представляют собой нековалентные надмолекулярные структуры. Белки и липиды в них удерживаются вместе множеством нековалентных взаимодействий (кооперативных по характеру); 6) асимметричны в структурном и функциональном отношении (так углеводы локализуются всегда снаружи и их нет на внутренней стороне мембраны; направление перемещения ионов через мембрану и др.); 7) являются динамичными структурами. Входящие в их состав белки и липиды могут двигаться в плоскости мембраны (латеральная диффузия). Однако переход белков и липидов с одной стороны мембраны на другую (поперечная диффузия, flip-flop-перескок) происходит крайне медленно.

В состав мембран входят липиды и белки. Липиды представлены фосфолипидами и холестерином, имеющими гидрофобные и гидрофильные группы. В мембранах находят гликолипиды. В водных растворителях фосфолипиды самоорганизуются в мицеллы, затем образуют плоский бислой и везикулы. Везикулы, состоящие из фосфолипидного бислоя называют липосомами; везикулы с включением белков – протеолипосомами. Функции липидной части мембраны; 1) является растворителем для интегральных белков мембраны; 2) представляет барьер проницаемости для полярных молекул. Гидрофобные жирорастворимые вещества легко проходят через липидный бислой. Малые молекулы газов - кислород, двуокись углерода и азот легко диффундируют через гидрофобную область мембраны; 3) обеспечивает ее жидкостность или текучесть. Жидкостность определяется степенью насыщенности жирных кислот в фосфолипидах и наличием холестерина. Текучесть понижается при повышении насыщенности жирных кислот и увеличении содержания холестерина. От текучести мембраны зависят такие ее функции, как транспорт веществ через мембрану, взаимодействие рецепторов с лигандами. Основой старения организма и атеросклероза является понижение жидкостности мембран.

Белки мембран встроены в липидный бислой. Различают внешние (периферические) белки, непрочно связанные с поверхностью мембраны; внутренние (интегральные) белки, погруженные внутрь мембраны гидрофобными радикалами аминокислот; прошивающие белки, пронизывающие мембрану насквозь. Периферические и частично интегральные белки связаны с углеводами и являются рецепторами. Число белков варьирует от 6-8 видов в мембранах саркоплазматического ретикулума, до 100 видов в плазматической мембране.

Молекулярная организация мембран. Существует несколько моделей, описывающих молекулярную организацию мембран. Первая модель Сингера и Никольсона (1972) предложили "жидкостномозаичную модель" строения мембраны: мембрана представляет собой липидный бислой, в котором расположены глобулярные белки. Каждая молекула липидов расположена так, что ее неполярная углеводородная часть (хвосты, их всегда два) направлены внутрь бислоя, а полярные головки находятся на поверхности, контактируя с молекулами воды. По этой модели, мембрана представляет собой динамическую систему, в которой молекулы белка относительно свободно "плавают в липидном море в виде айсбергов". Прямые измерения показали, что белки движутся в сотни раз медленнее из-за переплетения углеводных цепей на поверхности мембраны (гликокаликс). Кроме того компоненты мембраны с внутренней стороны связаны с системой белков цитоскелета. Второй моделью является решетчато-мозаичная модель, по которой мембрана - это липидный бислой, включающий молекулы белков, заключенные в ажурный каркас. Молекулы белков, которые связаны с цитоскелетом, малоподвижны; те же белки, которые с цитоскелетом не связаны, могут относительно свободно перемещаться в плоскости мембраны. Так в мембране эритро-

роцитов интегральный анионпереносящий белок связан с белками цитоскелета - спектрином, анкирином. При гемолизе эти связи нарушаются.

Трансмембранный перенос – это первый этап взаимодействия организма с ксенобиотиком. Различают 4 способа переноса вещества через мембрану:

1. Простая диффузия - это перенос небольших нейтральных молекул по градиенту концентрации без затраты энергии, не требующий переносчиков. Легко проходят через мембрану вещества, растворимые в липидах.

2. При облегченной диффузии перенос вещества осуществляется по градиенту концентрации и не требуется затрат энергии, но используется переносчик. Характерна для водорастворимых веществ. По принципу действия мембранные переносчики делят на 2 типа: 1) переносчиками I типа являются молекулы, которые транспортируют вещество с одной стороны мембраны на другую и затем возвращаются назад; 2) переносчики II типа встроены в мембрану и изменяют свою конформацию по механизму “пинг-понг”. В состоянии “понг” белок открыт на стороне высокой концентрации переносимого вещества и связывает его вещество. Затем происходит изменение конформации (“пинг”) и белок со связанным веществом открывается на сторону с низкой концентрацией переносимого вещества. Процесс обратим. Суммарный поток определяется концентрационным градиентом. Этот тип диффузии преобладает в обмене веществ в клетке. Облегченная диффузия отличается от простой большей скоростью переноса и способностью к насыщению. Некоторые вещества способны создавать искусственные каналы в мембранах, через которые могут проходить макромолекулы (антибиотик грамицидин, дифтерийный токсин, краун эфиры).

3. Активный транспорт - транспорт веществ против градиента концентрации (незаряженные частицы) или электрохимического градиента (для заряженных частиц), требующий затрат энергии. При нарушении снабжения АТФ активный транспорт останавливается. Выделяют два вида: 1) первичный активный транспорт, использующий энергию АТФ или окислительно-восстановительного потенциала; 2) вторичный активный транспорт, использующий градиент ионов (H^+ , K^+ , Na^+ , и др.), созданный на мембране за счет работы системы первичного активного транспорта. Примером первичного активного транспорта является транспорт K^+ и Na^+ при участии Na^+, K^+ -АТФазы. Известно, что Na^+ это внеклеточный катион, а K^+ - внутриклеточный катион. Na^+, K^+ -АТФазы обеспечивают выведение 3 ионов Na^+ из клетки в обмен на введение в клетку двух ионов K^+ против градиента концентрации с затратой 1 молекулы АТФ. Неравнозначный перенос заряженных ионов (частиц) через мембрану вызывает ее поляризацию: появление “+” снаружи и “-” изнутри, поэтому Na^+, K^+ -насос называют электрогенным. Создаваемый градиент Na^+ используется для вторичного активного транспорта глюкозы в клетки. Например, рассмотрим всасывание глюкозы из просвета кишечника:

- переносчик глюкозы обеспечивает транспорт глюкозы в цитозоль энтероцита за счет входа в клетку ионов Na^+ под действием электрохимиче-

ского градиента (концентрация Na^+ высокая в просвете кишечника и низкая в цитозоле клеток);

- глюкоза из клетки переходит во внеклеточную жидкость по механизму облегченной диффузии. Скорость переноса глюкозы зависит от величины градиента Na^+ : она увеличивается при повышении разности концентраций Na^+ в просвете кишечника и цитозоле энтероцита;
- Na^+ , K^+ -АТФаза поддерживает эту разность концентраций Na^+ за счет его откачки в межклеточное пространство в обмен на K^+ с затратой АТФ.

Согласованный перенос двух веществ называют котранспортом: при симпорте имеет место перенос обоих веществ в одном направлении, а при антипорте – в противоположных направлениях.

4. Везикулярный транспорт обеспечивает перенос крупных молекул и частиц через клеточную мембрану. Эндоцитоз - перенос внутрь клетки. Экзоцитоз - перенос из клетки во внешнюю среду (различные виды секреции). Эндоцитоз делят на два типа: фагоцитоз (поглощение частиц макрофагами и гранулоцитами) и пиноцитоз (поглощение жидкостей и растворенных компонентов любыми клетками). Пиноцитоз бывает неизбирательный и селективный рецепторно-опосредованный. Вещества, высвобождаемые путем экзоцитоза, делят на три группы:

- вещества, связывающиеся с клеточной поверхностью как периферические белки - антигены;
- вещества, включающиеся во внеклеточный матрикс - коллаген, гликозамингликаны;
- вещества, входящие во внеклеточную среду как сигнальные молекулы (инсулин, катехоламины, паратгормон) или ферменты (экзокринные железы, эктоферменты).

1.4. Биоэнергетика и ксенобиотики

Центральное место в энергетическом обмене организма занимает цикл $\text{АТФ} \leftrightarrow \text{АДФ} + \text{P}_\text{H}$. АТФ - универсальный аккумулятор энергии. В клетках теплокровных животных АТФ возникает двумя путями:

1) аккумулирует энергию более энергоемких соединений, стоящих выше АТФ в термодинамической шкале без участия O_2 – субстратное фосфорилирование: $\text{S} \sim \text{P} + \text{АДФ} \rightarrow \text{S} + \text{АТФ}$;

2) аккумулирует энергию электрохимического потенциала (эхп) при разрядке внутренней мембраны митохондрии - окислительное фосфорилирование ($\text{E}_{\text{окисл.}} \rightarrow \text{E}_{\text{ЭХП}} \rightarrow \text{E}_{\text{АТФ}}$). В клетке АТФ выполняет свою биологическую роль в виде комплекса с ионами Mg^{2+} или Mn^{2+} . Это повышает энергию гидролиза макроэргической связи АТФ до 52.5 кДж/моль. АТФ - универсальный источник энергии для совершения основных видов работы клетки.

Высвобождение энергии из АТФ идет двумя путями:

- $\text{АТФ} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{АДФ} + \text{P}_\text{H} + \text{H}^+$.- $\Delta G = -30.2$ кДж/моль;

- $\text{АТФ} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{АМФ} + \text{PP}_\text{H} + \text{H}^+$. $-\Delta G = -30.2$ кДж/моль. Во время интенсивных упражнений скорость использования АТФ может достигать 0.5 кг/мин. Если ферментативная реакция термодинамически невыгодна, то она может осуществиться при сопряжении с реакцией гидролиза АТФ. Гидролиз молекулы АТФ изменяет равновесное отношение субстратов и продуктов в сопряженной реакции в 10^8 раз. К макроэргическим соединениям относят также нуклеозидтрифосфаты, которые обеспечивают энергией ряд биосинтезов: УТФ - углеводов; ЦТФ - липидов; ГТФ - белков. В биоэнергетике мышц важное место занимает креатинфосфат;
- $\text{НАДФН} + \text{H}^+$ (НАДФН_2) - никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный. Это специальный аккумулятор с высокой энергией, который используется в клетке (цитозоль) для биосинтезов.

$\text{R-CH}_3 + \text{НАДФН}_2 + \text{O}_2 \rightarrow \text{R-CH}_2\text{OH} + \text{H}_2\text{O} + \text{НАДФ}^+$ (Здесь показано введение ОН-группы в молекулу).

Фазы освобождения энергии в организме. В первой фазе происходит расщепление полимеров до мономеров и энергия не выделяется. Во второй фазе при превращении мономеров в общие продукты выделяется до 20% энергии. В третьей фазе - общие пути катаболизма и сопряженные цепи переноса протонов и электронов - выделяется до 80% энергии. В этой фазе (митохондрии) из субстратов окисления извлекаются атомы водорода, которые передаются на кислород с образованием H_2O и выделением энергии. Процесс происходит во внутренней мембране митохондрий – цепь переноса электронов, или дыхательная цепь. Выделившаяся энергия рассеивается в виде тепла и примерно на 40% запасается в виде АТФ и других макроэргических соединений.

Синтез АТФ из АДФ и неорганического фосфата, сопряженный с переносом протонов и электронов по дыхательной цепи от субстратов к кислороду, называется окислительным фосфорилированием. Для количественного выражения окислительного фосфорилирования введен коэффициент окислительного фосфорилирования. Он представляет собой отношение числа молекул неорганического фосфата, перешедших в состав АТФ в процессе дыхания, на каждый поглощенный атом кислорода. Отношение Р/О для полной дыхательной цепи равно 3, для укороченной - 2. Эксперименты проводились следующим образом: к митохондриям добавляли различные субстраты и оценивали образование АТФ (убыль молекул неорганического фосфата) на каждый поглощенный атом кислорода: при даче субстратов, дегидрируемых НАД-зависимыми дегидрогеназами Р/О=3 (полная ЦПЭ - 3 АТФ на 1 атом кислорода); при даче субстратов, дегидрируемых ФАД-зависимыми дегидрогеназами Р/О=2 (укороченная ЦПЭ - 2 АТФ на 1 атом кислорода); при даче аскорбиновой кислоты, которая поставляет электроны сразу на цитохром с Р/О=1 (1АТФ на 1 поглощенный атом кислорода).

Из этих экспериментов следует, что энергия окисления, достаточная для образования молекулы АТФ выделяется в ЦПЭ в следующих стадиях: - 1) НАД - ФМН (НАДН-дегидрогеназа); 2) цит *b* - цит *c* (QH_2 - цитохром с ре-

дуктаза); 3) цит a - $1/2 O_2$ (цитохром с-оксидаза). На этих стадиях изменения ОВП превышают 0,22 В, что достаточно для образования макроэргической связи АТФ ($>30,2$ кДж/моль). Уменьшение свободной энергии, сопровождающее перенос протонов и электронов на кислород в результате одного дегидрирования, составляет примерно 220 кДж/моль. При этом на синтез АТФ в полной дыхательной цепи может быть израсходовано $30,2 \cdot 3 = 90,6$ кДж/моль. Отсюда КПД ЦПЭ около 40%. Остальная энергия рассеивается в виде тепла.

Дыхательный контроль - это регуляция скорости переноса электронов по дыхательной цепи отношением АТФ/АДФ. Чем меньше это отношение (преобладает АДФ), тем интенсивнее идет дыхание, это обеспечивает реакцию $АДФ + P_n \rightarrow АТФ$.

Разобщение дыхания и окислительного фосфорилирования возникает при повышении проницаемости мембраны митохондрий для протонов в любом месте, а не только в канале АТФ-азы. При этом не создается электрохимический потенциал, и энергия окисления рассеивается в виде тепла. Так действуют многие ксенобиотики: ионофоры (2,4-динитрофенол, валиномицин и др.). Они переносят обратно протоны через мембрану, выравнивая градиенты рН и мембранного потенциала. Лекарственные препараты (аминобарбитал), продукты жизнедеятельности микроорганизмов, избыток тиреоидных гормонов (вызывают накопление ненасыщенных жирных кислот, являющихся ионофорами) и др. приводят к разобщению дыхания и фосфорилирования, обеспечивая гипертермию. На разобщении дыхания и фосфорилирования базируется терморегуляторная функция тканевого дыхания. Тканевое дыхание, протекающее в митохондриях и не сопровождающееся образованием макроэргов, называют свободным, или нефосфорилирующим окислением. Образованная в результате окислительного фосфорилирования в митохондриях АТФ обменивается на немитохондриальную АДФ с помощью специальных белков транслоказ (транслоказы составляют до 6% от всех белков внутренней мембраны митохондрий). Ферментативные ансамбли цепи переноса электронов и транслоказы могут быть мишенью для ксенобиотиков.

Субстратами цепей переноса электронов являются метаболиты общего пути катаболизма. Общий путь катаболизма включает: 1) окисление пирувата в ацетил-КоА; 2) окисление ацетил-КоА в цикле трикарбоновых кислот; 3) выделение и аккумулятирование энергии при дегидрировании метаболитов общего пути катаболизма в митохондриальных цепях переноса электронов. Пируват образуется из углеводов (глюкоза), глицерина, гликогенных аминокислот и лактата. Ацетил-КоА занимает центральное место в общем пути катаболизма и образуется в митохондриях: 1) при окислительном декарбоксилировании пирувата; 2) при β -окислении жирных кислот; 3) из кетогенных аминокислот.

Семь витаминов выполняют функции кофакторов ферментов общего пути катаболизма:

- пируват- и α -кетоглутарат-дегидрогеназные комплексы: B_1 - необходим для синтеза ТПФ; липоевая кислота (витаминоподобное вещество); B_3 - необходим для синтеза HS-CoA; B_2 - необходим для синтеза ФАД; B_5 (PP) - необходим для синтеза НАД;
- биотин катализирует реакцию карбоксилирования пирувата с образованием ЩУК (щавелевоуксусной кислоты);
- B_6 необходим для синтеза пиридоксальфосфата, являющегося кофактором аспартат- и аланинаминотрансфераз, катализирующих превращение аспарата в ЩУК и аланина в пируват, соответственно. Перечисленные выше витамины должны составлять основу сбалансированных поливитаминных препаратов.

1.5. Окислительные системы не связанные с запасанием энергии

Окислительные системы не связанные с запасанием энергии локализируются на цитоплазматической стороне мембран и служат, прежде всего, для обезвреживания ксенобиотиков.

Пероксидазный путь. Пероксидазы – это ферменты, осуществляющие перенос двух атомов водорода на молекулу кислорода. $RH_2 + O_2 \rightarrow R + H_2O_2$. Энергия окисления выделяется в виде тепла. Пероксидазный путь представлен простыми окислительными системами (ФМН- и ФАД-содержащие ферменты, а также металлопротеины). Они более широко распространены в растительных клетках, чем в клетках животных и человека. В клетке около 80% этих ферментов сосредоточено в пероксисомах, кроме того, они встречаются в мембранах, граничащих с цитозолем. Так происходит окисление альдегидов, аминов, L- и D-аминокислот, пуринов и др. Некоторые из названных веществ являются токсическими. В лейкоцитах, гистиоцитах и других клетках, способных к фагоцитозу, пероксидазный путь окисления субстратов очень активен. Образующаяся H_2O_2 используется для обезвреживания болезнетворных бактерий и распада инфекционного материала, поглощенного клетками. Однако избыточное накопление перекиси водорода токсично, особенно для нефагоцитирующих клеток. Накопление пероксидов и генерация свободных радикалов может приводить к повреждению мембран (рак, атеросклероз). Для предотвращения повреждающего действия пероксидов служат две ферментативные системы.

Первый фермент - пероксидаза, простетической группой, которой является протогем. Ферменты этого типа широко представлены у растений, а также встречаются в молоке, лейкоцитах, тромбоцитах и тканях, продуцирующих эйкозаноиды. $H_2O_2 + RH_2 \rightarrow 2H_2O + R$, где RH_2 - аскорбиновая кислота, хиноны, цитохром C, глутатион. В эритроцитах и некоторых других тканях присутствует глутатионпероксидаза, содержащая Se в качестве простетической группы. Этот фермент защищает мембраны и гемоглобин от окисления пероксидами.

Второй фермент - каталаза, являющийся гемопротеином (4 гема). $2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$. Эта реакция напоминает пероксидазную, только вместо RH_2

используется H_2O_2 . Каталазу находят в крови, костном мозге, слизистых оболочках, печени, почках, т.е. в клетках, где происходит интенсивное окисление с образованием H_2O_2 .

Оксигеназный путь. Оксигеназы - это ферменты, катализирующие включение атома или молекулы кислорода в субстрат окисления. Служат для синтеза и деградации различных метаболитов. Оксигеназы представлены двумя типами ферментов.

Монооксигеназы (оксигеназы со смешанной функцией, гидроксилазы, микросомальное окисление) катализируют присоединение одного атома кислорода к молекуле субстрата: $\text{R-CH}_3 + \text{O}_2 \rightarrow \text{R-CH}_2\text{OH} + \text{O}$. При этом повышается растворимость вещества, и проявляются новые фармакологические свойства. Для работы монооксигеназной системы необходимы следующие основные компоненты: неполярный субстрат R-CH_3 (как правило – ксенобиотик); кислород $\text{O}=\text{O}$; дополнительный субстрат $\text{НАДФН} + \text{H}^+$ - донор атомов водорода; цитохром P_{450} . Восстановленный СО-цитохром P_{450} имеет максимум поглощения при 450 нм (отсюда название - цит P_{450}). Выполняет две функции: 1) связывание субстрата гидроксилирования; 2) на цит P_{450} происходит активация молекулярного кислорода. Монооксигеназный путь окисления локализован в мембранах эндоплазматического ретикулума (после разрушения клеток эти мембраны замыкаются в микросферы - микросомы). Микросомальное окисление представляет короткую цепь, включающую НАДФ, ФАД, FeS - белки (адриленоксин), цитохромы P_{450} , b_5 . В общем виде микросомальное окисление неполярных ксенобиотиков (лекарств) осуществляется с помощью гидроксилазного цикла. Первый (основной) субстрат окисления RCH_3 в мембране связывается с цитохромом P_{450} . Вторым (вспомогательным) субстратом $\text{НАДН} + \text{H}^+$ передает протоны и электроны на ФАД и затем с помощью Fe_2S_2 -белков происходит разделение потоков протонов и электронов. Один e^- восстанавливает Fe^{3+} в Fe^{2+} в комплексе цит P_{450} - R-CH_3 . Этот комплекс приобретает способность связывать молекулу O_2 . Вторым e^- активирует молекулу O_2 в комплексе так, что представляется возможность введения одного атома кислорода в субстрат с образованием гидроксильной группы, а второго атома кислорода в молекулу H_2O (соединение с двумя протонами). В результате повышается растворимость субстрата, т.е. возможность его выведения из организма. Так окисляются многие ксенобиотики, лекарственные вещества. К сожалению, есть исключения. Так, монооксигеназная цепь, окисляя малотоксичный бензпирен (табачный дым, копчености), приводит к образованию токсичного оксипирена, являющегося сильным канцерогеном. В митохондриях также содержится монооксигеназная система, которая выполняет биосинтетическую функцию, т.е. введение OH -групп при синтезе стероидных гормонов (кора надпочечников, тестикулы, яичники, плацента); холестерина; образование кальцитриола (витамин D_3) из 25-гидроксиколекальциферола в почках и при синтезе желчных кислот в печени. В коре надпочечников митохондриального цит P_{450} в 6 раз больше, чем цитохромы ЦПЭ. Митохондриальные монооксигеназные системы содержатся на внутренней стороне внутренней мембраны митохондрий и включают 3 ком-

понента: НАДФ-специфичную, ФАД-содержащую дегидрогеназу, Fe_2S_2 -белок (адренодоксин) и цит P_{450} .

Диоксигеназы включают оба атома кислорода в молекулу субстрата $\text{R} + \text{O}_2 \rightarrow \text{RO}_2$. Эти ферменты служат для разрушения молекул ксенобиотиков и некоторых эндогенных веществ, содержащих очень устойчивые ароматические кольца, например, гомогентизатоксидаза (диоксигеназа) катализирует расщепление ароматического кольца гомогентизиновой кислоты.

1.6. Свободнорадикальное окисление в ксенобиологии

Под свободными радикалами понимают молекулу или ее часть, имеющую неспаренный электрон на молекулярной или на внешней атомной орбите. Появление неспаренного электрона приводит к образованию у молекулы свободной валентности. Свободные радикалы реакционноактивны и вступают в химические реакции для приобретения недостающего электрона.

Полное восстановление O_2 до H_2O требует присоединения 4 электронов: $\text{O}_2 + 4\text{e}^- + 4\text{H}^+ \rightarrow 2\text{H}_2\text{O}$. При неполном восстановлении (т.е. присоединении 1, 2 или 3e^-) образуются свободно-радикальные формы кислорода: супероксидный радикал; гидроксидный радикал; пероксидный радикал. Супероксидный радикал может возникать в процессе биохимических реакций (окисление с помощью флавопротеинов, в цепях монооксигеназных реакций и др.).

Свободные радикалы инициируют цепные реакции. Если в реакцию вступают ненасыщенные жирные кислоты, то говорят о перекисном окислении липидов (этот процесс важен для патологии). Стадии цепной реакции:

- Инициация при действии $\text{R}^\cdot$, металлов, излучений: $\text{X} + \text{RH} \rightarrow \text{R}^\cdot + \text{XH}$.
- Удлинение, разветвление: $\text{R}^\cdot + \text{O}_2 \rightarrow \text{ROO}^\cdot$ (пероксидный радикал). $\text{ROO}^\cdot + \text{RH} \rightarrow \text{R}^\cdot + \text{ROOH}$ (гидроперекись) и т.д.
- Терминация (обрыв цепи): $\text{ROO}^\cdot + \text{R}_1^\cdot \rightarrow \text{ROOR}_1$; $\text{R}^\cdot + \text{R}_1^\cdot \rightarrow \text{RR}_1$.

Применительно к фрагменту ненасыщенной жирной кислоты можно показать ранние, средние и поздние продукты перекисного окисления. Во всех полиненасыщенных жирных кислотах присутствует дивинилметановая структура, которая легко вступает в реакцию отрыва протона, сопровождающуюся образованием свободного радикала. Ранние продукты ПОЛ - диеновые конъюгаты; средние продукты ПОЛ - гидроперекиси; конечные продукты ПОЛ - малоновый диальдегид. Эти процессы лежат в основе повреждения мембран клеток. Перспективно определение в выдыхаемом воздухе этана, который выделяется при окислении ω_3 -жирных кислот, например, α -линоленовой 18:3, $\Delta^{9,12,15}$, а также пентана - при окислении ω_6 -жирных кислот, например линолевой 18:2, $\Delta^{9,12}$ или арахидоновой 20:4, $\Delta^{5,8,11,14}$.

Антиоксидантная защита. Сдерживание процессов свободно-радикального окисления осуществляется с помощью неферментативных и ферментативных механизмов:

- неферментативная защита включает: комплексоны, связывающие металлы (этилендиаминотетрауксусная кислота); в водной фазе - витамин

C, ураты, ароматические, амины, SH-соединения; в липидной фазе жирорастворимые витамины А (β-каротин), Е, гормоны стероидной природы, тироксин;

- ферментативная защита включает супероксиддисмутазу (в цитозоле простетическая группа Cu^{2+} , Zn^{2+} , в митохондриях и у бактерий Mn^{2+}) $\text{O}_2^- + \text{O}_2^- + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$. Возникающая перекись водорода обезвреживается в каталазной или пероксидазной (чаще глутатионпероксидазной) реакциях. Активатор реакции - Se. В продукты питания добавляют антиоксидантные добавки: β-каротин, α-токоферол, ВНА - бутиловый гидроксианизол, ВНТ - бутиловый гидрокситолуен. Для профилактики радиационных поражений используют комплексы витаминов А, Е, С и β-каротин.

1.7. Антибиотики - ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот и белков

Антибиотики («анти» — против, «биос» — жизнь, что означает средство против жизни микробов) широко распространены в природе. В эту группу входят вещества различного химического строения и разнообразной биологической активности. Одни из них могут подавлять рост микроорганизмов, другие — вызывать гибель микробов, т. е. действовать бактерицидно. Наконец, некоторые антибиотики, действуя против бактерий, оказывают токсическое действие и на другие живые клетки.

Антагонистические взаимоотношения в мире микроорганизмов ученые наблюдали, начиная с XIX века, уже тогда были сделаны первые попытки применения микроорганизмов и продуктов их обмена для лечения болезней. Основоположником бактериотерапии можно считать Луи Пастера. Он установил, что некоторые микробы задерживают рост бацилл сибирской язвы, и что это явление может быть использовано для лечения ряда заболеваний. Как указывал Пастер, можно ввести животному бактерии сибирской язвы без того, чтобы оно заболело. Для этого достаточно, чтобы жидкость содержала суспензию заразных бактерий в смеси с обычными бактериями.

Учение об антагонизме бактерий впервые было изложено в работах русского ученого И. И. Мечникова. Он полагал, что микробы, обитающие во внешней среде и в человеческом организме, могут оказать большую помощь в борьбе против заразных болезней. Мечников писал, что в процессе борьбы друг с другом микробы вырабатывают специфические вещества как орудия защиты и нападения.

В 1929 году англичанин Александр Флеминг изучал особенности развития болезнетворных микробов — стафилококков. Однажды на чашке Петри с питательной средой, вместе со стафилококками, выросли попавшие из воздуха плесневые грибы. Подобное явление нередко бывало, в лабораторной практике. Однако Флеминг увидел здесь то, что не наблюдал прежде: вокруг выросших колоний плесени стафилококки перестали развиваться и, частично растворившись, погибли.

Это явление показалось ему удивительным, требующим объяснения. Дальнейшие исследования показали, что по соседству с плесневым грибом *Penicillium notatum* не размножаются многие бактерии. Это свидетельствовало о выделении плесенью какого-то антибиотического вещества, позже названного пенициллином. Флеминг установил, что продукт жизнедеятельности плесневого гриба не только действует на микробов, но, в отличие от многих химических веществ, безвреден для лейкоцитов крови человека и животных. На первых порах новое биологически активное вещество (несмотря на его паразитические свойства) Флеминг использовал только для лабораторных целей.

Своим «вторым рождением» пенициллин обязан английским ученым из Оксфордского университета Чейну и Флори. Успех химиотерапии в середине 30-х годов, эффективность сульфаниламидных препаратов при лечении гнойных ран и пневмококковых инфекций, побудило Чейна и Флори заняться систематическим изучением пенициллина.

Ученым удалось сконцентрировать, очистить и высушить пенициллин, который в сухом виде оказался относительно стойким. Этот коричневый порошок подавлял рост многих микробов, даже если первоначальную концентрацию его раствора уменьшали в несколько сотен тысяч раз. Выяснилось, что пенициллин является самым мощным химиотерапевтическим средством против гноеродных инфекций. Препарат был впервые применен для лечения английскими учеными во время второй мировой войны. Результаты лечения первых четырех обреченных на смерть больных сепсисом превзошли все ожидания.

В России пенициллин был получен в лаборатории Всесоюзного института экспериментальной медицины, которая в течение ряда лет занималась изучением антимикробных веществ. В 1942 году эта лаборатория приступила к поискам активных плесневых грибов для получения пенициллина. Из 93 штаммов, выделенных учеными (З.В. Ермольева и Т. И. Балежина), наиболее активным оказался *Penicillium crustosum*. Как показали эксперименты, препарат предохранял от гибели кроликов и мышей, зараженных смертельными дозами болезнетворных микробов.

В настоящее время известен мембранотропный механизм действия пенициллина. В последующие годы получили широкое распространение антибиотики, которые специфично блокируют разные стадии белкового синтеза. **На уровне транскрипции:** 1) актиномицин D - интеркалирующий агент; способен связываться с остатком дезоксигуанина в молекуле ДНК водородными связями и тем самым блокирует процесс транскрипции. Тормозит синтез всех видов РНК; обладает противоопухолевой активностью, но очень токсичен; 2) рифампицин связывается с ДНК-зависимой РНК-полимеразой и блокирует синтез мРНК. Используется при лечении туберкулеза. Недавно открыто его противовирусное действие. **На уровне трансляции:** 1) пуромидин связывается с пептидил-тРНК и прекращает элонгацию полипептидной цепи. Комплекс отделяется от рибосомы; 2) тетрациклины ингибируют стадию элонгации, связываясь с аминокатильным участком рибосомы, и блокируют

поступление в него аминоацил-тРНК; 3) стрептомицин и неомицин связываются с 30S субъединицей рибосомы и изменяют ее конформацию. В результате ослабевает связь между аминоацил-тРНК и мРНК, возникают ошибки в считывании генетического кода, и подавляется синтез (комплекс легко диссоциирует); 4) хлорамфеникол (левомицетин), связываясь с 50S субъединицей рибосомы, ингибирует образование пептидной связи (пептидилтрансферазу); 5) эритромицин и олеандомицин ингибируют стадию транслокации пептидил-тРНК в Р-участок. Циклогексимид проявляет ту же активность, но в рибосомах клеток эукариот.

Полувековая история науки об антибиотиках включает как накопление данных о механизмах резистентности к ним, так и разработку подробной классификации последних на уровне генома и фенотипа бактерий. Время или очередность открытия основных механизмов резистентности определялось не только их распространенностью, но и большим или меньшим развитием определенных областей биохимии. Так, быстрое открытие ферментативной инактивации антибиотиков обусловлено успехами в формировании энзимологии с ее методами еще в 20-30-е годы; механизмы резистентности к антибиотикам на уровне их мишеней стали известны и объяснимы в результате достигнутой в 50-х годах возможности изучения белкового синтеза в бесклеточных системах. Механизмы резистентности к антибиотикам на уровне оболочки бактериальной клетки стали получать свое конкретное описание гораздо позднее - в 80-90-х годах, ввиду того, что субклеточная организация оболочки в целом, молекулярная организация ее мембранных структур и периплазматического пространства были установлены в основных чертах только к этому времени. Публиковавшиеся ранее разрозненные, хотя и не столь редкие сообщения о слабом накоплении антибиотика в клетках того или иного резистентного штамма фактически еще не касались механизма явления.

Имеющая общебиологическое значение, недавно сформулированная концепция поддержания гомеостаза клетки, в том числе микробной, за счет **систем активного выброса чужеродных веществ - ксенобиотиков**, оказалась весьма плодотворной в приложении к антибиотикам, позволив раскрыть новые для врачей механизмы резистентности.

Новый механизм, точнее совокупность новых механизмов резистентности, объясняется значительным повышением в цитоплазматической мембране количества специфических белков, условно именуемых "помпами". У грамотрицательных бактерий помпы - они же системы активного выброса более сложны, чем у грамположительных, включая помимо основного белка-транспортера еще, по крайней мере, два белка.

Молекулярная организация и компонентный состав помп грамположительных и грамотрицательных бактерий резко различаются. Если в первом случае помпы, точнее их основной компонент - транспортер, выбрасывают проникающий в цитоплазматическую мембрану ксенобиотик непосредственно в среду, то во втором - транспортер, функционирующий без дополнительных компонентов помпы, выбрасывал бы ксенобиотик лишь в периплазматическое пространство. Это существенно снижало бы эффективность защитной

системы. Отсюда наличие у грамотрицательных бактерий трехкомпонентных помп - транспортера, затем пересекающего внешнюю мембрану белка с каналом, через который выбрасываются, то есть возвращаются в среду ксенобиотики (не смешивать такие белки с поринами), и, наконец, линкерного белка, связывающего белок-транспортер с белком-каналообразователем. Линкерный белок располагается в периплазматическом пространстве и играет вспомогательную роль. Таким образом, в собранном виде трехкомпонентные системы активного выброса пересекают обе мембраны и периплазматическое пространство между ними. Нижний вход в канал каналообразующего белка располагается над транспортером. Правильность их взаиморасположения поддерживается линкерным белком (или несколькими его молекулами, как бы окружающими место контакта транспортера и белка-каналообразователя). Аналогичное схематичное построение обнаружено у помп, служащих для выброса эндогенных соединений, включая и внеклеточные ферменты - например, гемолизин, протеазы и пр., необходимые для адаптации микроорганизмов к новым условиям существования. Возможно, что некоторые помпы играют и защитную и физиологическую роль. Таким образом, перечень систем активного выброса с разной субстратной специфичностью растет, а перечень антибиотиков, которые не могут быть их субстратами (в совокупности) - сокращается.

В заключение следует отметить, что по мере углубления знаний в области молекулярной организации и закономерностей функционирования систем активного выброса все более частыми делаются попытки поиска их ингибиторов, пригодных для использования в комбинированной химиотерапии. К настоящему времени, однако, известны лишь ингибиторы, которые могут быть использованы только в исследовательских целях, т.е. как реагенты; к ним относятся алкалоид резерпин, омепразол, лансопразол, применительно к системам выброса из опухолевых клеток млекопитающих – верапамил, циклоспорин.

Наконец, возможно, что новые мишени в бактериальной клетке для воздействия на системы активного выброса будут открыты в результате изучения общих механизмов внутриклеточной регуляции, управляющих адаптацией клеток к меняющимся условиям среды и, соответственно, системами активного выброса, как эндогенных веществ, так и ксенобиотиков.

Развитие событий в области изучения систем активного выброса идет ускоряющимися темпами. Открытие - на фоне возросшей в глобальном масштабе опасности туберкулеза - специфических помп у микобактерий является дополнительным импульсом для поиска средств борьбы с этим долгое время мало привлекавшим внимание механизмом резистентности к антимикробным агентам.

Общеизвестно, что грамотрицательные бактерии в целом более устойчивы, чем грамположительные, к антибактериальным агентам и вообще ксенобиотикам. Это относится, прежде всего, к липофильным и амфифильным структурам. Исключения здесь довольно редки. Таковую "присущую от природы" относительную резистентность грамотрицательных бактерий к ксено-

биотикам принято объяснять наличием в их оболочке дополнительного барьера проницаемости - внешней мембраны, наружная поверхность которой, точнее наружный слой, представлена липополисахаридами, взаиморасположение молекул, которых координируется ионами магния. Низкая текучесть наружного слоя уменьшает скорость трансмембранной диффузии липофильных агентов в периплазматическое пространство. В то же время узость формируемых пориновыми белками трансмембранных каналов должна снижать проникновение через нее гидрофильных веществ.

Тем не менее, учитывая соотношение поверхности к объему у бактериальных клеток, выравнивание концентрации ксенобиотиков в среде и в периплазматическом пространстве происходит быстро и измеряется всего лишь десятками секунд. Необходима кооперация разных защитных систем, локализованных в оболочке для того, чтобы вклад внешней мембраны в резистентность был реализован. Одним из примеров кооперативного действия разных механизмов может быть продемонстрированное в 80-е годы расположение в периплазматическом пространстве бета-лактамаз с преимущественным сосредоточением именно под выходами из пориновых каналов, по которым движутся молекулы субстрата.

Применительно к проблемам химиотерапии обращает на себя внимание, прежде всего, исключительно широкая специфичность защитных систем активного выброса. Некоторые из них могут выбрасывать из клетки вещества самых отдаленных структур: например, беталактамы, тетрациклины, фторхинолоны, фузидиевую кислоту, красители и т.д. Требования, ограничивающие субстратную специфичность, носят самый общий характер - липофильность и амфифильность субстратов, молекулярная масса в пределах 1500-2000 Да. Следует отметить, что в последние годы получены данные о существовании более редких помп, способных к выбросу и высоко гидрофильных антибиотиков.

1.8. Роль ксенобиотиков в опухолевой трансформации клеток

В настоящее время максимальная смертность наблюдается от сердечно-сосудистых заболеваний, на втором месте идут новообразования. С возрастом количество опухолевых заболеваний у человека увеличивается. Опухолевая клетка характеризуется тремя особенностями: неконтролируемым ростом; инвазивностью в соседние ткани; способностью к метастазированию в другие отделы организма. При действии ряда факторов клетки могут претерпевать опухолевую трансформацию:

- приобретают более круглую форму;
- теряют межклеточный контакт, ингибирующий рост клеток, что ведет к их неконтролируемому росту;
- приобретают инвазивность (в норме подвижность клетки прекращается при ее контакте с другой клеткой);
- появляются различные биохимические изменения, включая активацию гликолиза, повреждения клеточной поверхности из-за изменений ком-

позиции гликопротеинов или гликофосфолипидов, изменение секреции определенных протеолитических ферментов;

- повреждаются структуры цитоскелета, такие как актиновые филаменты;
- снижается потребность в ростовых факторах и часто увеличивается секреция определенных ростовых факторов в окружающую среду.

Известны три основных группы агентов, которые ведут к развитию рака: радиация, химические вещества, вирусы. Различные типы радиационной энергии могут быть канцерогенными: ультрафиолетовое излучение, рентгеновское излучение, гамма-излучение. Эти типы излучения повреждают ДНК несколькими путями. Ультрафиолетовое излучение может приводить к образованию пиримидиновых (тиминовых) димеров. Апуриновые и апириимидиновые места могут формироваться при удалении соответствующих пар оснований. Это может привести к одно- и двуцепочным разрывам или к перекрестному связыванию цепей ДНК. Действие рентгеновского и гамма-излучений связано с появлением свободных радикалов в тканях: гидроксидный, супероксидный и другие радикалы могут взаимодействовать с ДНК или другими макромолекулами. Эти начальные изменения могут вести к опухолевой трансформации клеток.

Многие химические вещества-ксенобиотики являются канцерогенными, их делят на несколько классов: полициклические ароматические углеводороды; ароматические амины; нитрозамины; лекарства; природные компоненты (дантиномицин, афлатоксин В₁); неорганические компоненты (мышьяк, асбест, бериллий, кадмий, хром). Считают, что в 80% возникновения рака у человека виноваты химические вещества окружающей среды. Воздействие этих веществ связано с профессией (бензплен, асбест), диетой (афлатоксин В₁) образом жизни (курение), прием лекарств и др. Различают прямые канцерогены (действуют непосредственно на молекулы-мишени) и непрямые канцерогены (требуют предварительной ферментативной активации): проканцероген → проксимальные канцерогены (А, В,...) → ультимативный канцероген → молекула-мишень (ДНК). Проканцерогены обычно химически неактивны. Метаболизм ксенобиотиков ведет к повышению их растворимости и выведению. Метаболизм химических проканцерогенов тоже ведет к повышению растворимости, но при этом увеличивается электрофильность. Метаболизм химических канцерогенов протекает аналогично метаболизму ксенобиотиков в системах микросомального окисления (цитохромы Р-450; Р-448). Интенсивность метаболизма химических канцерогенов зависит от генетических, половых, возрастных и прочих факторов. В результате ферментативной метаболической активации они приобретают свойства (например, электрофильность - т.е. молекула дефицитна по электронам - "+" заряд), позволяющие атаковать молекулы-мишени (электрофильная атака нуклеофильных, т.е. богатых электронами групп ДНК, РНК, белков - "-" заряд).

Основой действия химического канцерогена является ковалентное связывание с клеточными макромолекулами (ДНК, РНК, белки). Наиболее важ-

ным является ковалентное связывание канцерогена с ДНК: с пуриновыми, пиримидиновыми основаниями и с фосфодиэфирными группами. Ковалентное связывание прямых и ультимативных канцерогенов приводит к различным типам повреждения ДНК. Благодаря системам репарации ДНК определенное время эти повреждения могут не оказывать канцерогенного действия.

Многие химические канцерогены являются мутагенами, т.е. способны вызывать ряд мутаций. Мутагенность химических канцерогенов определяют:

- в бактериальной системе *Salmonella typhimurium* по мутации в гене, кодирующем ферменты синтеза гистидина (Ames assay);
- в S-9 фракции (постмитохондриальная фракция печени, содержащая системы микросомального окисления);
- в целом организм животного. Наиболее дешевым и доступным является Ames assay, который открывает 90% всех канцерогенов.

В развитии химического канцерогенеза выделяют, по крайней мере, две стадии: 1) стадия инициации, быстрая, необратимая. Связана с действием химического канцерогена, вызывающего одну или более мутаций (например, нанесение на кожу бензпирена). Эти канцерогены называют иницирующими агентами; 2) стадия промоции, содействия, когда вещество, называемое промотором, после действия инициатора при хроническом применении ведет к развитию опухоли. Многие канцерогены способны действовать как инициаторы, так и промоторы. Большое число химических веществ, в том числе фенотербитал (индуктор цитохрома Р-450), сахарин могут действовать как промоторы. Наиболее известными промоторами являются кротоновое масло и форболовые эфиры. Один из них - 12-О-тетрадеканойлфорбол-13-ацетат (ТРА) в качестве рецептора имеет протеинкиназу С, что ведет к фосфорилированию многих мембранных белков, влияя на транспорт и другие функции. Иными словами, некоторые промоторы действуют на трансмембранные сигнальные системы. Кроме того, после действия инициатора они способны повреждать экспрессию генов.

ДНК - критическая для канцерогенеза молекула-мишень:

- опухолевая клетка рождает опухолевую клетку, а это связано с репликацией ДНК;
- как излучения, так и химические канцерогены повреждают ДНК и способны вызывать мутации в ДНК;
- во многих опухолях найдены аномальные хромосомы;
- очищенная ДНК из опухолевых клеток (онкогены) способна трансформировать нормальную клетку в опухолевую.

ГЛАВА 2

ОБЩИЙ АДАПТАЦИОННЫЙ СИНДРОМ В КСЕНОБИОЛОГИИ

Стресс — явление неизбежное, которое может настигнуть вас на работе и в быту, дома; более того, стресс может "проникать" и в ваш сон. На проблемы, связанные со стрессом, жалуется все большее число работающих людей, начиная от тех, кто работает, например, на сборочном конвейере и за-

канчивая высокопоставленными ответственными руководителями. Значительная доля всех обращений к врачам приходится на симптомы, так или иначе связанные со стрессом.

Стресс-реакция – это стереотипная реакция организма на воздействие факторов внешней и внутренней среды. Данная книга посвящена ксенобиологии, в связи, с чем концепция стресс-синдрома (общего адаптационного синдрома) будет рассмотрена применительно к действию ксенобиотиков. Концепция стресса была разработана канадским ученым Г.Селье (1934).

2.1. Стадии общего адаптационного синдрома

Стресс-реакция для сильных раздражителей (стрессоров) включает несколько стадий.

Реакция тревоги прослеживается на протяжении двух суток и включает а) стимуляцию секреции кортикотропина в аденогипофизе, глюкокортикоидов в коре надпочечников, снижение секреции минералокортикоидов, функции щитовидной и половых желез; б) распад тимоцитов и лимфоцитов с проявлением лимфопении, анэозинофилии и нейтрофилеза; в) проявление кровоизлияний и язв в слизистой оболочке органов пищеварительного тракта (чаще в желудке). Это стадия мобилизации защитных сил организма и освождения строительных белков для последующего восстановления разрушенных стрессором молекул или структур. К стрессорам можно отнести ксенобиотики, обладающие тропностью к разным клеткам и тканям организма:

- выраженное местно-раздражающее действие (кислоты, щелочи, раздражители обонятельных, вкусовых рецепторов);
- инициация нарушений основных физико-химических констант организма (рН, осмотическое давление, вязкость и др.) за счет поступления избытка неорганических поллютантов;
- способность к нарушению механизмов нейро-эндокринной и гуморальной регуляции функций организма (транс- и парагипофизарные пути регуляции эндокринных желез) за счет поступления нейротрансмиттерных, наркотических и других нейротропных веществ;
- взаимодействие с различными элементами системы иммунитета, приводящее к нарушению специфических механизмов резистентности организма (яды растительного и животного происхождения, стероиды, лектины и другие модуляторы);
- инициация нарушений основных констант метаболизма (концентрация глюкозы, альбуминов, билирубина и др.) ксенобиотиками, модулирующими активность ключевых ферментов метаболизма путем поступления ионов, фенольных соединений, пептидов;
- нарушение основных защитных механизмов неспецифической резистентности организма (макрофагальная система, свертывание крови, система комплемента, микросомальное окисление, репаративный синтез ДНК) широким спектром веществ, начиная от высоких концентраций пероксида водорода и кончая интеркаляторами ДНК;

- модификация функционирования механизмов матричных синтезов (репликация, транскрипция, трансляция) посредством действия разнообразных антибиотиков природного и синтетического происхождения.

Выраженность стадии тревоги зависит от концентрации действующего ксенобиотика и способности защитных (репаративных) систем организма убирать действие ксенобиотика.

Стадия резистентности характеризуется повышенной устойчивостью организма к действию стрессора. На протяжении этой стадии (недели-месяцы) функционируют разнообразные механизмы, поддерживающие нормальное состояние лимфоидной системы, нейрогуморальной регуляции функций организма, обмена веществ, защитных систем организма. Одним из центральных механизмов является повышенное образование глюкокортикоидных гормонов, которые обеспечивают поддержание нормальной концентрации глюкозы за счет глюконеогенеза. Нормальная концентрация глюкозы жизненно необходима для глюкозозависимых клеток, не имеющих запасов гликогена, а именно эритроцитов и нейронов. Совершенно очевидно, что при гипогликемии нарушение функции этих клеток вызовет каскад нарушений в системе гомеостаза организма. Многие токсические вещества вызывают вначале гипогликемическую реакцию и затем стойкую гипогликемию как отражение несостоятельности механизмов резистентности организма; для восстановления таких механизмов применяют экзогенные препараты – глюкокортикоиды.

Стадия истощения возникает при длительном действии сильного стрессора. Возникают изменения, аналогичные таковым в первой стадии стресс-реакции, но на фоне истощенных резервов организма (истощение резервов и депо белков, углеводов и липидов).

2.2. Общий адаптационный синдром и сила стрессора

Около 30 лет назад Л.Х.Гаркави и соавторы (1977) при исследовании стресс-реакции на различные по силе раздражители описали а) реакцию тренировки – на слабые воздействия; б) реакцию активации – на раздражители средней силы и в) стресс-реакцию – на сильные чрезвычайные воздействия. Эта классификация важна для понимания действия ксенобиотиков, особенно при их хроническом поступлении в организм. Действительно, при систематическом поступлении малых концентраций ксенобиотиков или постепенном повышении их концентрации до определенного предела может происходить активация защитных механизмов организма. В результате такой «тренировки» организм может стать устойчивым к действию различных стрессоров. Реакция активации наступает при средней силе раздражителя, в том числе и химического: у молодых наблюдается увеличение массы тимуса, повышение секреции гормонов коры надпочечников до верхней границы нормы и др. В результате достигается такое состояние неспецифических защитных сил организма, которое обеспечивает общее повышение резистентности. Это реальный путь повышения работоспособности спортсменов, космонавтов, диспетчеров, работников МЧС, полярников. К сожалению, граница между средней

и высокой интенсивностями воздействия раздражителей весьма индивидуальна и условна. При чрезвычайной силе раздражителя, в том числе и химического, развиваются патологические процессы, которые лежат в основе заболеваний пищеварительного тракта (язвы), сердечно-сосудистой системы (гипертензия), центральной нервной системы (нервно-психические заболевания).

Рассматривая хроническое действие ксенобиотиков (пестициды, нитраты, гербициды и др.), следует рассмотреть возможность организма приспосабливаться к действию поступающих из внешней среды химических веществ. Такое явление часто обозначают, как способность организма адаптироваться к действию ксенобиотика, т. е. существовать и быть устойчивым к неблагоприятному действию внешней среды. В развитии адаптации выделяют два этапа: срочная, несовершенная адаптация (мобилизация всех защитных сил для выживания), которая сменяется совершенной долговременной адаптацией (при многократном повторении эпизодов срочной адаптации постепенно развивается состояние долговременной устойчивости к действию стрессора). Долговременная адаптация связана с оптимизацией обмена нуклеиновых кислот и белков, с более совершенной экспрессией генов в условиях действия стрессора.

Итак, при действии ксенобиотика происходят первичные реакции, связанные со спецификой химического вещества (неспецифическое действие, взаимодействие с определенным рецептором, накопление в определенной ткани и др.). Затем следуют механизмы стресс-реализующих систем, например, гипоталамо-адреналовой системы. Стресс-реакцию ограничивают стресс-лимитирующие системы (антиоксидантная, опиоидэргическая, серотонинэргическая, ГАМК-эргическая, простагландиновая, адениннуклеотидная).

2.3. Механизмы повреждения клетки

Клетка – основная структурная единица организма. Поэтому целесообразно рассмотреть возможные механизмы повреждения клеток ксенобиотиками. В зависимости от первичного повреждения органелл клеток ксенобиотиками выделяют 4 типа повреждения клеток:

- перекисный тип (мембранный тип) связан с перекисной модификацией жирнокислотных остатков фосфолипидов мембран (при поступлении металлов с переменной валентностью) и повреждением антиоксидантных систем (ингибиторы антиоксидантных ферментов, модуляторы редокс-потенциала клетки, яды для печени);
- гипоксический тип (митохондриальный тип) включает нарушение энергопродуцирующей функции митохондрий при действии разобщителей дыхания и окислительного фосфорилирования АДФ, ингибиторов окислительного фосфорилирования;
- токсический тип (микросомальный тип) определяется действием ксенобиотиков на обмен веществ в тесной взаимосвязи с их обезвреживанием и выведением продуктов метаболизма;

- пластический тип (лизосомальный тип) возникает при освобождении содержимого лизосом в цитозоль клетки или активации вторичных лизосом на фоне недостаточного питания и действия ксенобиотиков, закисляющих внутреннюю среду клетки и повреждающих мембраны лизосом.

Известно два типа гибели клеток – некроз (при действии экстремальных факторов, прежде всего, химической природы) и апоптоз (запрограммированная гибель клеток).

Апоптоз – активный, генетически контролируемый процесс, необходимый для удаления поврежденных, стареющих и патологических клеток в организме. Морфологически апоптоз характеризуется сжатием клетки, фрагментацией ядра, отпочковыванием цитоплазмы и формированием апоптотических телец. Подобно митозу, апоптоз является нормальным клеточным феноменом, регулирующим число клеток тканей взрослого организма (митоз вызывает репликацию клеток, гиперплазию и гипертрофию, апоптоз – потерю клеток, гипоплазию и атрофию органа) (рисунок 1).

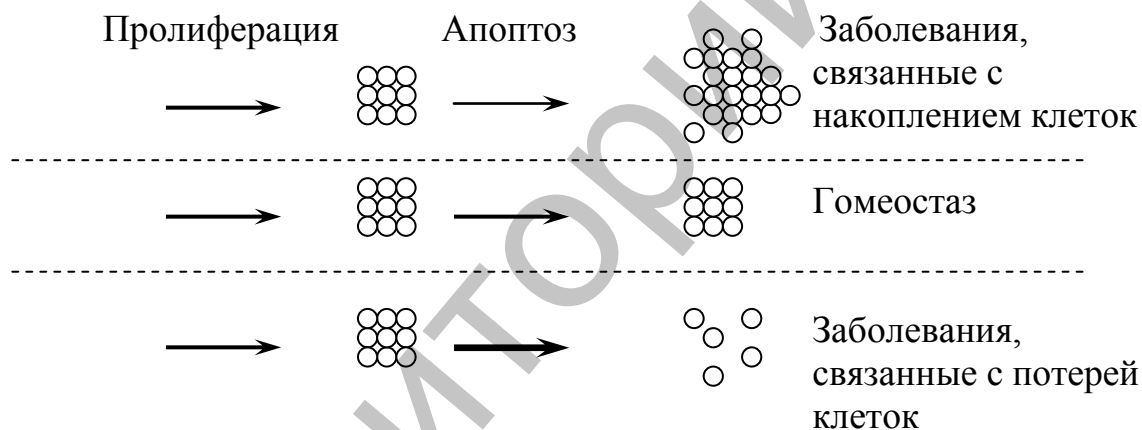


Рисунок 1. Влияние пролиферации и апоптоза на гомеостаз

Супрессия, эксперсия или мутация генов, ответственных за апоптоз, вызывает развитие заболеваний. Заболевания, связанные с нарушением апоптоза, делят на 2 группы: 1) при которых повышается выживаемость клеток (ингибирование апоптоза); 2) при которых отмечается усиленная гибель клеток (активация апоптоза) (рисунок 1, таблица 1).

Таблица 1

Заболевания, связанные с ингибированием и индукцией апоптоза

Ингибирование апоптоза	Индукция апоптоза
1. Злокачественные опухоли 2. Аутоиммунные заболевания 3. Вирусные инфекции	1. СПИД 2. Нейродегенеративные заболевания 3. Апластическая анемия 4. Ишемические повреждения 5. Токсические заболевания печени

Активаторы и ингибиторы апоптоза представлены в таблице 2.

Таблица 2

Активаторы и ингибиторы апоптоза

Индукторы апоптоза

Физиологические активаторы	Повреждения	Терапевтические факторы	Токсины
Семейство ФНО (Fas лиганды, ФНО)	Тепловой шок	Химиотерапевтические препараты (блеомицин, метотрексат, винкристин, цисплатин, цитозин арабинозид)	Этанол
Трансформирующий ростовой фактор β	Вирусные инфекции	γ -облучение	β -амилоидный пептид
Нейромедиаторы (глутамат, дофамин)	Бактериальные токсины	УФ облучение	
Снижение выработки ростовых факторов	Онкогены (<i>myc</i> , <i>rel</i> , <i>E1A</i>)		
Кальций	Супрессоры опухоли (<i>p53</i>)		
Глюкокортикоиды	Цитолитические Т клетки		
	Оксиданты		
	Свободные радикалы		
	Антиметаболиты		

Ингибиторы апоптоза

Физиологические ингибиторы	Вирусные гены	Фармакологические агенты
Ростовые факторы	Аденовирус <i>E1B</i>	Ингибиторы кальпаина
Внеклеточный матрикс	Baculovirus <i>p35</i>	Ингибиторы цистеиновых протеаз
CD 40 лиганды	Baculovirus <i>IAP</i>	Промоторы опухолей (фенобарбитал, α -гексахлороциклогексан)
Нейтральные аминокислоты	Cowpox virus <i>crmA</i>	
Цинк	Вирус Эпштейна-Барр <i>BHRF1</i> , <i>LMP-1</i>	
Эстрогены	Вирус африканской свинной лихорадки <i>LMW5-HL</i>	
Андрогены	Вирус герпеса $\gamma 1$ 34.5	

Морфологические признаки апоптоза достаточно стереотипны для различных тканей (рисунок 2).

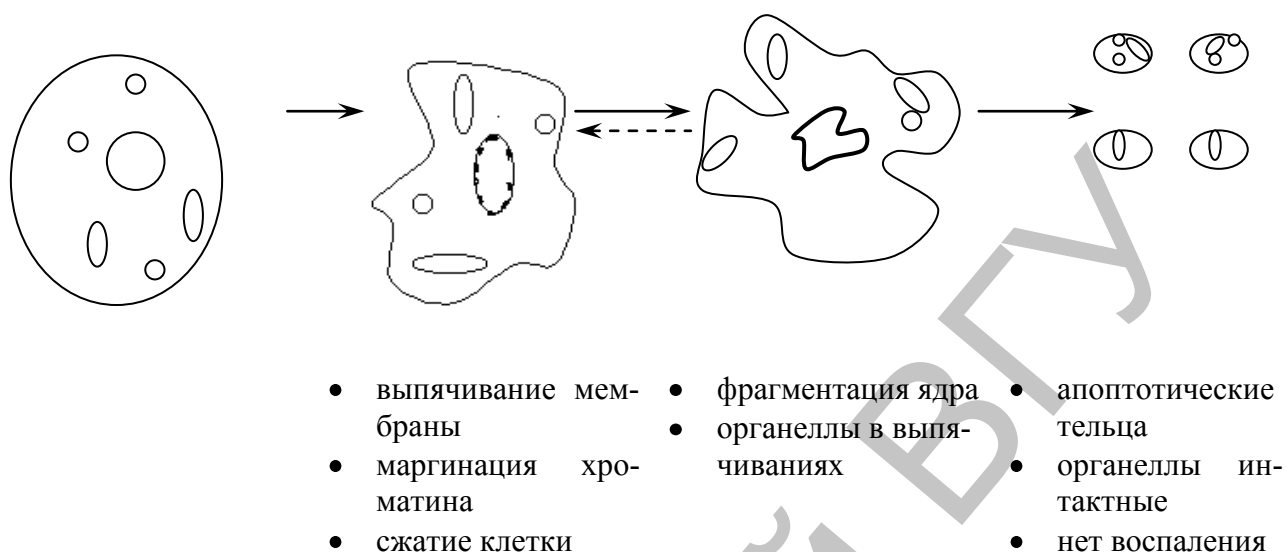


Рисунок 2. Схема морфологических изменений при апоптозе

На ультрамикроскопическом уровне ранним морфологическим признаком апоптоза является утрата межклеточных контактов и специализированных мембранных структур клетки, таких как микроворсинки. Одновременно наблюдается конденсация хроматина (образует полное или почти полное кольцо на периферии ядра), пикноз и фрагментация ядра. Происходит агрегация органелл цитоплазмы (особенно митохондрий и эндоплазматического ретикулума), которые остаются интактными. Уменьшение объема цитоплазмы обусловлено потерей внутриклеточной жидкости и ионов. Эти изменения вызывают образование выпячиваний мембраны, содержащих структурно-интактные, функциональные органеллы и фрагменты ядра, отпочковыванием фрагментов клетки с последующим образованием апоптотических телец, окруженных мембраной и содержащих остатки органелл и ядра. Апоптотические тельца затем элиминируются фагоцитами.

Гистологически выявить апоптотические клетки достаточно сложно, поскольку: 1) апоптоз наблюдается в единичных клетках; 2) апоптотические тельца имеют малые размеры и не могут быть идентифицированы в световом микроскопе; 3) апоптотические тельца быстро фагоцитируются или элиминируются; 4) отсутствует воспаление в окружающих тканях; 5) апоптоз часто трудно дифференцировать с некрозом (таблица 3).

Таблица 3

Признаки некроза и апоптоза

Апоптоз	Некроз
Запрограммированная гибель.	Гибель при ишемии, действии повреждающих факторов, включая ксенобиотики.
Сморщивание и уменьшение размеров клетки.	Набухание и увеличение размеров клетки.

Конденсация цитоплазмы и уплотнение гранул.	Лизис гранул, набухание и разрыв мембран.
Пикноз, фрагментация ядер.	Набухание ядер.
Методом электрофореза удастся выявить фрагментацию ДНК (ДНК – лестница).	Неупорядоченная деградация ДНК.
Процесс требует затрат энергии.	Некроз не требует затрат энергии.

2.4. Ксенобиотики – направленные регуляторы гибели клеток

Процесс запрограммированной гибели клеток – апоптоз запускается рядом внеклеточных факторов (индукторы апоптоза, табл. 2). Среди них видное место занимают ксенобиотики. Выявлено целое семейство внутриклеточных белковых факторов CD95 (рецептор и фактор роста нервов, В-клеточный антиген CD40, маркер активации Т-лимфоцитов CD27). У ряда этих белков имеется последовательность во внеклеточной части молекулы, которую называют «домен смерти». Этот домен абсолютно необходим для индукции цитотоксического сигнала, т.е. химического сигнала начала гибели клетки. Интересно, что цитоплазматический С-конец CD95 содержит «домен спасения», удаление которого усиливает цитотоксическую активность рецептора. Особую роль в гибели клеток имеет внеклеточный элемент кальций. Роль ионов Ca^{2+} в осуществлении межнуклеосомного разрыва ДНК и развитии апоптоза связывают с активацией Ca^{2+} , Mg^{2+} -зависимой эндонуклеазы. Повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} регистрируется при действии многих ксенобиотиков. Так, препараты, повышающие уровень Ca^{2+} (ионофоры) вызывают апоптоз ряда клеток (например, тимоцитов). Активация Ca^{2+} -зависимой транскриптазы (тип II) является обязательным и характерным биохимическим признаком апоптоза (маркер апоптоза). Этот фермент участвует в перекрестном сшивании мембранных белков, что в дальнейшем приводит к сморщиванию цитоплазматических гранул и другим морфологическим признакам апоптоза.

Другим важным белком, через который реализуется действие ксенобиотиков, является белок p53 – регулятор транскрипции. После действия физических и химических факторов, вызывающих повреждение ДНК, экспрессия гена p53 в клетках существенно усиливается. Под влиянием p53 клетки, которые имеют множественные разрывы ДНК, задерживаются в фазе G_1 клеточного цикла. Если они входят в S-фазу, то подвергаются апоптозу. Интересно, что мутация этого белка связана с опухолевой трансформацией клеток, причем такие опухолевые клетки устойчивы к действию химиотерапии.

Химиотерапия опухолей – это воздействие ксенобиотиков на структуру, функциональную активность, метаболизм нуклеиновых кислот. Это специальная область медицинских знаний, основанная на принципах ксенобиологии. Ксенобиотики – противоопухолевые препараты являются аналогами пуриновых и пиримидиновых оснований, интеркаляторами (встраивание во вторичную структуру ДНК между плоскостями оснований), антиметаболитами и другими соединениями. Основная сложность их применения заключается

ся в повреждении не только опухолевых клеток, но и здоровых, поскольку химизм взаимодействия ксенобиотиков с молекулами-рецепторами (мишенями) одинаков в разных типах клеток.

В последние годы обращено внимание на взаимодействие ксенобиотиков с ферментом теломеразы. Этот фермент обеспечивает восстановление длины теломерного (концевого) участка хромосомной ДНК. Известно, что каждая хромосома имеет на всех своих окончаниях особую структуру, называемую теломером (примерно тысяча нуклеотидных повторов TTGGGG). ДНК-полимераза неспособна обеспечивать репликацию концевых нуклеотидов в цепи ДНК, и с каждым последующим делением длина хромосомы становится короче на 10-20 теломерных фрагментов. После достижения определенной критической длины теломеры теряют способность поддерживать целостность хромосомы, и в ней может происходить нарушение структуры ДНК, несовместимое с нормальным существованием клетки. В большинстве клеток нормальных тканей человека теломераза неактивна, и поэтому клетки подвергаются апоптозу через 50-100 делений. В клетках злокачественных опухолей ген теломеразы активен: длина теломера не укорачивается и продолжительность жизни опухолевой клетки, поэтому практически не ограничена. Поскольку теломераза присутствует только в опухолевых клетках, действие антителимеразных ксенобиотиков не будет распространяться на здоровые клетки. В результате химиотерапия опухолей будет лишена основного побочного эффекта – повреждения здоровых клеток.

Для некротического типа гибели клеток характерно повреждение ксенобиотиками вначале мембранных и цитоплазматических структур, полиферментных комплексов и отдельных ферментов, что сопровождается нарушением энергетики клетки и закислением внутренней среды. Поражение процессов репликации, транскрипции и трансляции, как правило, вторично. К веществам, вызывающим некротическое поражение клеток, относят кислоты, щелочи, соли тяжелых металлов, алкалоиды, экзотоксины и др. Закономерности взаимодействия таких веществ с организмом изучает специальная наука - токсикология.

ГЛАВА 3 МЕТАБОЛИЗМ КСЕНОБИОТИКОВ

Существует три основных механизма регуляции метаболизма: изменение активности ферментов, изменение количества фермента в клетке; изменение проницаемости мембран.

Изменение активности ферментов - самый распространенный способ регуляции метаболизма. Регуляции подвержены "ключевые" ферменты, которые определяют скорость всего полиферментного процесса. Как правило, такие ферменты состоят из субъединиц - олигомерны. Активность фермента зависит от количества, доступности и химического строения субстрата катализируемой реакции; от условий протекания ферментативной реакции в клетке (рН, t° и др.); от наличия эффекторов, которыми часто являются ксенобиотики (активаторов, ингибиторов); от строения фермента (наличие хи-

мической модификации, доступности кофакторов) и др. Изменение активности ферментов играет принципиальную роль в регуляции метаболизма конечными продуктами (ретроингибирование) и реже первыми продуктами (форактивация).

Изменение количества фермента в клетке осуществляется путем индукции или репрессии генов, а также его протеолитической деградации в клетке. Ферменты, которые присутствуют в клетке в относительно постоянном количестве, называются конститутивными. Ферменты, количество которых резко изменяется в зависимости от метаболической ситуации, называются адаптивными или индуцибельными. Индуцибельные ферменты и их изоформы чувствительны к протеолизу.

Изменение проницаемости мембран, или точнее - изменение целого комплекса функций мембран (изменение скоростей потоков метаболитов, газов в клетку и из клетки; компартментализация метаболических процессов, изменение электрохимического потенциала, передача нервных импульсов; функционирование рецепторов и др.). Эти три основных механизма лежат в основе действия гормонов.

Метаболизм ксенобиотиков – это прижизненная функция химической защиты организма. В настоящее время исследование метаболизма ксенобиотиков превратилось в самостоятельную отрасль науки со своей теоретической базой и определённым объёмом знаний. Эта дисциплина включает ряд разделов, например, молекулярную ксенобиологию – совокупность биохимических знаний и методов, используемых для решения задач общей ксенобиологии и фармакологии:

- изучение и описание ксенобиотиков;
- стандартизация и контроль качества ксенобиотиков, используемых в качестве лекарств;
- анализ и производство лекарств;
- оценка эффективности лекарств на основе изучения их метаболизма;
- фармакодинамика ксенобиотиков (лекарств) с помощью биохимического мониторинга организма;
- фармакокинетика ксенобиотиков (лекарств) с помощью биохимических методов определения действующих начал и метаболитов ксенобиотиков во времени.

Ксенобиотики в норме отсутствуют в организме человека или находятся в следовых количествах. Они могут быть синтетическими или извлечёнными из других организмов (микроорганизмы и растения). Граница между биогенными препаратами и ксенобиотиками достаточно условна, поскольку конечные их эффекты реализуются на уровне молекулярных биохимических процессов и регуляции. Особенно это видно на примере лекарственных препаратов.

Все лекарственные средства делят на природные (биогенные) и чужеродные (ксенобиотики). Природные являются естественными продуктами живых организмов и участвуют в биохимических процессах (аминокислоты,

гексозы, жирные кислоты, витамины, гормоны, биорегуляторы, препараты плазмы крови и др.). В европейских странах получили распространение природные препараты 5 групп: 1) Суис-органные препараты (препараты из различных тканей, органов и клеток). 2) Нозоды - препараты, приготовленные гомеопатическим путем из органов, продуктов метаболизма, микроорганизмов (ауто- и гетеронозоды). 3) “Катализаторы”, которые включают группу А - метаболиты цикла трикарбоновых кислот; группу В - убихиноны и другие компоненты цепей переноса электронов; группу С - гормоны, биогенные амины, растительные экстракты. 4) “Потенцированные аллопатические” препараты (АТФ, витамины, антибиотики и др.). 5) Сложные препараты биологического происхождения. Для этих препаратов характерна биосовместимость и они служат для целей метаболической терапии.

Для стандартизации и контроля качества ксенобиотиков-лекарств используют три группы методов. 1) Физические методы - спектрофотометрия, флуоресцентный анализ, масс-спектрометрия и др. 2) Химические методы неорганического, коллоидного и органического анализа состава лекарств и их метаболитов. Эти группы физико-химических методов позволяют установить структуру вещества и лишь сделать предположение о его биологической активности. 3) Биохимические исследования с использованием субклеточных фракций, клеток, тканей, органов и организмов позволяют оценить биологическую активность лекарств. Использование биохимических методов обеспечивает стандартизацию лекарств и контроль качества на этапах производства и хранения их. Широкое распространение получило использование свойства специфического взаимодействия белков в системах фермент-субстрат; лекарство - рецептор; антиген - антитело. На основе этого фундаментального свойства белков созданы специфичные и высокоточные методы радиоиммунного, иммуноферментного, хемилюминесцентного анализа, аффинной хроматографии и др.

К настоящему времени накоплен значительный опыт, свидетельствующий о том, что многие лекарственные средства могут оказывать неблагоприятное воздействие на развивающийся плод и новорожденных. Наибольшую опасность представляют тератогенные эффекты препаратов, под которыми понимают развитие врожденных уродств у плода.

Лекарства могут оказывать влияние на плод на всех сроках беременности, но больше всего достоверных данных получено при изучении их влияния в период органогенеза (18-55 дней) и период роста и развития плода (свыше 56 дней).

К сожалению, тератогенные эффекты у человека трудно предсказать на основании экспериментальных данных, полученных на животных. Например, талидомид, снотворное средство, которое очень широко назначалось беременным женщинам во всем мире, является истинным тератогеном. Однако в исследованиях на животных не было выявлено тератогенных свойств препарата.

Кроме того, выявление этих серьезных осложнений лекарственной терапии затруднено тем, что имеется определенный естественный фон анома-

лий развития плода, связанных с другими причинами (вирусные инфекции, экология, алкоголизм и др.).

Врожденные уродства регистрируются приблизительно у 1-2% новорожденных. Очевидно, что выявление тератогенных свойств у препарата наиболее вероятно тогда, когда врожденные уродства возникают часто, когда они необычны или тяжелы. Также очевидно, что лекарственные средства с низкой тератогенной активностью, действие которых реализуется на практике редко или вызывают незначительные нарушения, остаются незамеченными и неучтенными.

Существует очень много препаратов, которые потенциально опасны с точки зрения тератогенеза, и их действие может проявляться при наличии определенных благоприятствующих факторов. В этой связи важно при назначении лекарства женщинам детородного периода очень серьезно отнестись к оценке соотношения пользы и риска назначаемого препарата в период беременности. Не менее важным является также исключение беременности при назначении препаратов с тератогенными свойствами. Основываясь на данных, полученных на людях и, в большей степени, на животных, лекарственные средства в настоящее время классифицируются по степени риска для плода в ряде стран (США, Австралия) на категории от А (безопасные) до D (противопоказанные в период беременности). Выделяют также категорию X, куда входят препараты, абсолютно противопоказанные беременным женщинам. Доказано, что препараты категории X не обладают достаточным терапевтическим эффектом у женщин, и риск их применения превышает пользу (табл. 4). Препараты, относящиеся к категории D (табл. 5), оказывают необходимое терапевтическое действие, но предпочтение в определенных ситуациях следует отдать другим препаратам со сходными фармакологическими свойствами и только в редких, чрезвычайных обстоятельствах препараты этой категории могут быть назначены беременным.

Например, известно, что все противосудорожные препараты тератогенны. Этот факт свидетельствует о необходимости ограничить применение препаратов этой группы беременным. Однако нельзя не учитывать и то, что и сами эпилептические судороги без лекарственной коррекции могут иметь нежелательные последствия для плода.

Таблица 4

Лекарственные средства, абсолютно противопоказанные в период беременности (категория X)

Лекарства	Последствия для плода
Аминоптерин	Множественные аномалии, постнатальная задержка развития плода, аномалии черепно-лицевого отдела, смерть плода
Андрогены	Вирилизация, укорочение конечностей, аномалии трахеи, пищевода, дефекты сердечно-сосудистой системы

Диэтилстилбестрол	Аденокарцинома влагалища, дефекты шейки матки, пениса, гипотрофия яичек
Стрептомицин	Глухота
Дисульфирам	Спонтанные аборт, расщепление конечностей, косолапость
Эрготамин	Спонтанные аборт, симптомы раздражения ЦНС
Эстрогены	Врожденные дефекты сердца, феминизация мужского плода, аномалии сосудов
Газовые анестетики (галлотан)	Спонтанные аборт
Иод 131	Кретинизм, гипотиреоз
Метилтестостерон	Маскулинизация женского плода
Прогестины	Маскулинизация женского плода, увеличение клитора, пояснично-крестцовое сращение
Хинин	Задержка психического развития, ототоксичность, врожденная глаукома, аномалии мочеполовой системы, смерть плода
Талидомид	Дефекты конечностей, аномалии сердца, почек и желудочно-кишечного тракта
Триметадон	Характерное лицо (V-образные брови и низко поставленные глаза), аномалии сердца, глаз, задержка психического развития
Ретиноиды (изотретиноин, роанкутан, этретинат, тигазон, ацитретин)	Аномалии конечностей, черепно-лицевых отделов, аномалии сердца и ЦНС, мочеполовой системы, недоразвитие ушных раковин

Таблица 5

**Лекарственные средства, обладающие тератогенным действием
(категория D)**

Лекарства	Последствия для плода
Антибиотики	
Стрептомицин	Токсичность
Тетрациклин	Дисколорация зубов, гипоплазия зубной эмали
Антидепрессанты	
Литий	Врожденные заболевания сердца, зоб, гипотония, неонатальный цианоз
Диазепам	Гипотермия, гипотония, раздвоение и аномалии конечностей
Имипрамин	Нарушения со стороны органов дыхания, дефекты конечностей, тахикардия, задержка мочи, неонатальный дистресс-синдром
Нортриптилин	Неонатальный дистресс-синдром, цианоз, гипертония

	ния, тремор, задержка мочи
Анальгетики	
Аспирин	Неонатальное кровотечение, внутричерепное крово- течение у недоношенных, стойкая гипертензия лег- очной артерии
Индометацин	Неонатальная гипертензия легочных артерий, нару- шение сердечно- легочной адаптации, смерть плода
Антикоагулянты	
Варфарин	Эмбриопатия, задержка развития, атрофия зритель- ного нерва, судороги, кровотечение, приводящее к летальному исходу
Противосудорожные	
Фенобарбитал	Ухудшение слуха, угнетение ЦНС, анемия, тремор, синдром отмены, гипертензия
Фенитоин	Аномалии конечностей и черепно-лицевого отдела, задержка умственного развития, врожденные забо- левания сердца, кровотечения
Вальпроат натрия	Расщелина позвоночника
Этосуксимид	Монголоидная внешность, короткая шея, лишний сосок, задержка развития, дермоидная фистула
Гипотензивные	
Хлоротиазид	Холестаз, панкреатит
Резерпин	Гиперемия слизистой носа, летаргия, гипотермия, брадикардия
Противомалярийные	
Хлорохин	Ототоксичность
Противоопухолевые	
Азатиопирин	Стеноз легких, полидактилия, лицевой дисморфогне- з
Бусульфан	Задержка внутриутробного и послеродового разви- тия, помутнение роговицы
Хлорамбуцил	Нарушения функции почек
5-фторурацил	Аборты, дефекты черепно-лицевого отдела
Колхицин	Спонтанные аборты, трисомия 21
Меркаптопурин	Аборты, дефекты черепно-лицевого отдела
Метотрексат	Отсутствие лобной кости, сращение костей черепа, аборты, задержка послеродового развития
Винкристин	Маленький плод, неправильное положение плода
Антитиреоидные	
Метимазол	Зоб, изъязвление срединного отдела волосистой час- ти головы
Гипогликемические	
Хторпропамид	Частые пороки развития, гипогликемия
Транквилизаторы	

Хлордiazепоксид	Депрессия, полусознательное состояние, синдром абстиненции гипервозбудимость
Мепробамат	Врожденные дефекты сердца, синдром абстиненции, пороки диафрагмы
Витамины	
Витамин А в дозах свыше 10.000 МЕ в сутки	Дефекты сердечно-сосудистой системы, ушных раковин и др

Влияние неблагоприятных условий среды и повреждающих факторов на плод

Тератогенные агенты:

1. Высокие дозы облучения $> 250 \text{ Рп/ч}$ приводит к микроцефалии, умственной отсталости, задержке роста. Действие агента зависит от срока беременности: 4-12 нед. - микроцефалия, умственная отсталость, задержка роста, катаракта. После 20 нед. - облысение, поражение кожи, угнетение красного костного мозга.

2. Низкие дозы облучения - лейкозы.

3. Радиоактивный йод - задержка развития щитовидной железы.

4. Алкоголь и наркотические препараты - алкогольный синдром, дефицит роста, нарушение координации движений, гипотрофия плода.

5. Лекарственные вещества. Все лекарства проникают через плаценту, различаются они лишь скоростью проникновения (индекс проницаемости плаценты - ИПП).

Для определения ксенобиотиков, включая лекарства, используют ряд методических подходов. Иммуобилизованные ферменты применяют для автоматического анализа биологических субстратов и лекарственных веществ; используют также ферментные электроды (электрохимические датчики, на которые нанесен слой иммобилизованного фермента) и методы сухой химии (слои реагентов и ферментов, при прохождении через которые происходит реакция и образуется окрашенное вещество). Наибольшее распространение получил иммуноферментный анализ для определения природных лекарственных веществ и ксенобиотиков. Суть его в том, что молекула фермента, соединенная с антигеном или антителом, служит индикатором реакции антиген-антитело в среде. Измеряя активность фермента, можно сказать, сколько молекул антигена вступило в иммунохимическую реакцию с антителом. Биотехнология лекарственных препаратов предполагает использование иммобилизованных ферментов в синтезе лекарств. За счет специфичности ферментов в оптимальных условиях ферментативной реакции достигается целенаправленный синтез вещества. Генно-инженерная биотехнология использует микробные клетки и гибридомы для обеспечения точного синтеза пептидов и белков. Кроме того, создаются новые технологические формы для доставки веществ: липосомы (слияние с мембраной или эндоцитоз, преимущественно клетки РЭС и печени); протеоллипосомы (введение в мембрану маркерного белка, к которому есть рецептор в мембране клетки-мишени); магнитофорез

ферросодержащих липосом, что обеспечивает направленный транспорт лекарства.

Фармакодинамика ксенобиотиков. С позиций биохимии фармакодинамика ксенобиотиков-лекарств представляет собой описание в терминах биохимии молекулярных механизмов действия лекарства на организм. Лекарства могут действовать на уровнях химического состава метаболизма и биохимических механизмов функций организма. Классификации ксенобиотиков-лекарств связаны как с молекулярными особенностями систем организма (нервной, эндокринной, пищеварительной и др.), так и с молекулярными особенностями процессов (психическая деятельность, размножение, пищеварение, дыхание и др.).

Фармакокинетика ксенобиотиков. Фармакокинетика - это количественная оценка присутствия ксенобиотика-лекарства в организме. Фармакокинетика позволяет 1) дать математическое описание судьбы ксенобиотика в организме после его введения; 2) сравнить судьбу разных лекарств и разных доз лекарства; 3) предсказать концентрацию лекарства в крови в зависимости от способа и дозы введения, с одной стороны, и состояния организма, с другой стороны. Для математического описания фармакокинетики используют три основных подхода: 1) исследование линейных процессов первого порядка; 2) исследование нелинейных процессов нулевого порядка; 3) исследование процессов, связанных с насыщением, используя модификации уравнения Михаэлиса-Ментен. Для многих ксенобиотиков-лекарств описана взаимосвязь между клиническим эффектом и концентрацией лекарства в крови. Это связано с тем, что лекарство - активный лиганд должно для проявления эффекта взаимодействовать с определенными молекулами - мишенями на мембране или внутри клетки. Измерение концентрации лекарства в крови в процессе лечения называют терапевтическим мониторингом лекарств.

Факторы, влияющие на концентрацию ксенобиотиков в организме. Существуют четыре основных способа поступления ксенобиотиков в организм: 1) энтеральный - через пищеварительный тракт; 2) парэнтеральный а) внутрисосудистый; б) через кожу и слизистые и в) через легкие.

На концентрацию вводимого ксенобиотика оказывают влияние 5 основных факторов, описываемых LADME-системой: 1) liberation - освобождение из вводимой формы; 2) absorption - всасывание, поглощение; 3) distribution - распределение; 4) metabolism - обмен, превращения; 5) elimination - выведение.

Освобождение из вводимой формы. Для того чтобы всосаться ксенобиотик должен быть в форме истинного раствора (растворы для внутривенного, перорального, ректального применения, глазные капли, капли в нос). Из некоторых лекарственных форм действующее начало должно перейти в раствор в жидкостях организма (лекарства из таблеток, капсул, суспензий растворяются в желудочном соке; лекарства из суспензий, введенных внутримышечно или подкожно, растворяются в тканевой жидкости). Водорастворимые компоненты мазей проникают в кожу после распределения мази на поверхности. Создаются лекарственные формы, которые при поступлении в

организм постепенно освобождают лекарство (липосомы, микросферы и другие иммобилизованные формы).

Всасывание - это процесс переноса ксенобиотика (лекарства) в кровеносное русло. Выделяют экстравазкулярные способы введения препаратов (пероральный, внутримышечный, подкожный, ректальный и др.) и интраваскулярные (внутривенный, внутриартериальный, внутрисердечный способы). В последнем случае нет этапа всасывания. Для всасывания лекарств используются все известные механизмы переноса веществ через мембраны:

- пассивной диффузией всасывается 95% всех ксенобиотиков-лекарств, ионизированные формы лекарств перемещаются по градиенту концентрации. Для слабых электролитов-лекарств рН среды введения влияет на их ионизацию (рН в желудке 1,5-3, в кишечнике 5-7, в прямой кишке 7-8, на коже 5). Ионизованные лекарства всасываются медленнее. Например, алкалоиды в кислой среде желудка ионизованы и не всасываются, а в кишечнике эти вещества становятся слабо ионизованными и легко всасываются.
- методом облегченной диффузии с помощью мембранных белковых транспортеров переносятся лекарства (например, витамин В₁₂) по градиенту концентрации.
- активным транспортом с затратой энергии переносятся ксенобиотики-лекарственные вещества против градиента концентрации (гексозы, аминокислоты, рибофлавин, сердечные гликозиды).
- конвекционный транспорт - это перенос малых молекул из клетки в кровь через заполненные молекулами воды поры в мембране (мочевина). Все эти четыре способа переноса требуют, чтобы на абсорбционной стороне мембраны лекарство было в виде истинного раствора.
- методом везикулярного чрезмембранного транспорта переносятся жирорастворимые витамины А, К, Д, Е, жир, крахмал.

При наиболее распространенном энтеральном способе поступления ксенобиотиков следует учитывать следующие факторы:

- 1) секреция пищеварительных желез ведет к изменению рН и степени ионизации ксенобиотика;
- 2) ферменты пищеварительного тракта могут катализировать гидролитическое расщепление пептидных, гликозидных, сложноэфирных, фосфоангидридных и других связей ксенобиотиков;
- 3) при большом содержании пищеварительных соков возможно разведение ксенобиотика, что препятствует развитию фармакотерапевтической концентрации;
- 4) изменение перистальтики и скорости эвакуации может изменить скорость всасывания ксенобиотика в определенных отделах пищеварительного тракта;
- 5) усиление кровотока способствует всасыванию ксенобиотиков;
- 6) взаимодействие ксенобиотиков с составными компонентами пищи может инактивировать их (алкалоиды образуют нерастворимые соли с

таннином чая, препараты кальция связываются с анионами щавелевой и других кислот, а также с тетрациклином);

- 7) кислые напитки через ионизацию ксенобиотиков изменяют скорость их всасывания, а некоторые вещества ускоренно разрушаются в кислой среде (эритромицин, пенициллин);
- 8) сахарин напитков способен связываться с линкомицином;
- 9) этанол ускоряет всасывание и потенцирует действие ряда нейро- и психотропных лекарств.

Липофильные вещества всасываются через кожу методом простой диффузии. Гидрофильные вещества всасываются медленно через волосные луковицы и потовые железы. Через легкие в организм поступают летучие вещества и газы (ингаляции, аэрозоли, эфир).

Известны два специфических барьера организма: гематоэнцефалический и плацентарный. Большинство ксенобиотиков не способно проходить через гематоэнцефалический барьер, т.е. через эндотелий капилляров нервной ткани. Этот барьер избирателен. Например, дофамин не проходит через барьер, а его предшественник ДОФА - проходит, что и применяется при лечении паркинсонизма. Плацентарный барьер могут преодолевать вещества с молекулярной массой менее 1000 Да. Поэтому многие вещества и лекарства (этанол, барбитураты, аминазин, антибиотики, сульфаниламидные препараты, никотин и др.) могут проникать через него и отрицательно влиять на развитие плода.

Распределение. Абсорбированное вещество поступает в кровь и может 1) оставаться в кровеносном русле; 2) покидать кровеносное русло и поступать в межклеточное пространство; 3) мигрировать в клетки органов и тканей. Распределение - это поступление ксенобиотика из крови в другие компартменты. Этот процесс обычно занимает 0,2-2,0 часа, но имеются исключения (распределение метотрексата требует 15 часов).

Известны две основные транспортные системы для переноса веществ в крови: белки крови и форменные элементы. Специфическими транспортерами являются глобулины, неспецифическими - альбумины. Биогенные вещества связываются и транспортируются как альбуминами, так и глобулинами, а ксенобиотики транспортируются преимущественно альбуминами. Взаимодействие ксенобиотиков с белками происходит посредством водородных связей, электростатического и гидрофобного взаимодействий. Связанные с белками вещества 1) не проходят через мембраны и гисто-гематические барьеры; 2) не участвуют в фармакологических эффектах; 3) не подвергаются химическим превращениям, в связи с чем дольше циркулируют в крови. Разные ксенобиотики могут конкурировать друг с другом за связывание с белками. Транспорт ксенобиотиков может осуществляться клетками крови (эритроциты, в меньшей степени лейкоциты; тромбоциты транспортируют биогенные амины). Активными являются несвязанные свободные формы ксенобиотиков. Для реализации их действия требуется связывание с макромолекулами, выполняющими роль клеточных рецепторов, или мишени - белки, нуклеино-

вые кислоты, сложные липиды. Ксенобиотики-лекарства накапливаются в тех тканях, где имеются рецепторы к ним.

Метаболизм - это процесс биотрансформации поступившей молекулы ксенобиотика в один или более метаболитов. Метаболиты обычно более полярные и способные выделяться с мочой. Метаболизм ксенобиотиков происходит в печени, почках, а также в мышцах и плазме крови. Как правило, метаболиты менее активны и менее токсичны, чем исходные ксенобиотики. Однако, имеется группа пролекарств, которые при метаболизме превращаются в активные лекарства. Следует упомянуть о возможности превращения неактивных проканцерогенов в активные канцерогены. Кроме того, при метаболизме ксенобиотиков могут возникать активные метаболиты. Эти особенности обязательно учитываются при терапевтическом мониторинге лекарств.

Биотрансформация ксенобиотиков происходит в 2 фазы. Первая фаза - специфическая перестройка молекулы ксенобиотика, лекарства с введением определенных функциональных групп, которые обуславливают увеличение гидрофильности вещества (микросомальное окисление, изоформы цитохрома P450). Вторая фаза - это конъюгация образовавшихся метаболитов с эндогенными веществами для транспорта и выведения. Иногда метаболизируемые препараты сразу вступают в реакцию конъюгации.

Биотрансформация ксенобиотиков в первой фазе ведет к их инактивации. Однако, возможны изменения их специфической активности и токсичности:

1. Появление токсичности (синтез "летальных" молекул) - фторацетат превращается в фторцитрат, блокирующий аконитатгидратазу ЦТК.
2. Усиление токсичности - деацетилирование фенаcetина ведет к образованию парафенетидина (индуцирует накопление метгемоглобина).
3. Потеря биологической активности - фенобарбитал при гидроксилировании превращается в неактивный метаболит параоксифенил - этилбарбитуровую кислоту.
4. Появление биологической активности - фталазол гидролизуеться в организме с образованием активного норсульфазола.
5. Изменение биологической активности - антидепрессант ипрониазид при дезалкилировании превращается в противотуберкулезный препарат изониазид.
6. Усиление биологической активности: усиление антидепрессивной активности имипрамина при его деметилировании в дезметилиимипрамин; деметилирование противокашлевого препарата кодеина ведет к образованию наркотического вещества морфин.

Основные системы метаболизма ксенобиотиков расположены в эндоплазматической сети (микросомальное окисление); где происходит 3 типа ферментативных реакций: 1) Реакции окисления включают диоксигеназы (расщепление ароматических колец) и монооксигеназы (введение гидроксильных групп). 2) Реакции восстановления - ферментативное превращение ароматических нитро- и азосоединений в амины. 3) Реакции гидролиза - ферменты эстеразы (например, гидролиз ипрониазида на никотиновую ки-

слоту и изопропил-гидразин). В митохондриях есть простые ФАД- и ФМН-содержащие системы превращения аминов, альдегидов, спиртов.

Вторая фаза биотрансформации - конъюгация включает реакции двух типов: 1 тип реакций - активируется конъюгирующее вещество, которое затем взаимодействует с ксенобиотиком. Происходит во всех тканях. 2 тип реакций - активируется ксенобиотик, который взаимодействует с конъюгирующим веществом. Происходит в печени и почках. Встречается редко.

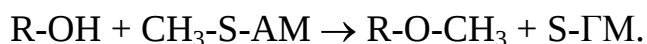
Первый тип реакций конъюгации.

1) Конъюгация с глюкуроновой кислотой; источником остатков глюкуроновой кислоты является УДФ-глюкуроновая кислота. Глюкуронидной конъюгации подвергаются природные соединения (билирубин, стероидные гормоны и др.), ксенобиотики (фенолы, стероиды, ароматические амины и др.). В реакцию вступают субстраты, которые имеют гидроксильную, карбоксильную или аминогруппу. Ферменты - УДФ-глюкуронилтрансферазы, локализованы в эндоплазматической сети клеток печени, в меньшей степени в почках, пищеварительном тракте, коже. $RXH + \text{УДФ-глюкуронат} \rightarrow RX\text{-глюкуронид} + \text{УДФ}$

2) Сульфатная конъюгация; активной формой серной кислоты является 3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфат (ФАФС). Сульфатной конъюгации подвергаются эндогенные токсические продукты гниения белков в кишечнике (индол, скатол, фенолы), а также стероиды, иодтиронины, токоферолы, нафтохиноны и др. Как правило, вещества должны быть циклическими соединениями, имеющими свободные аминные или гидроксильные группы. Происходит в основном в печени. Ферменты - сульфотрансферазы. $RXH + \text{ФАФ}\sim\text{SO}_3\text{H} \rightarrow RX\text{-SO}_3\text{H} + \text{ФАФ}$

3) Ацетильная конъюгация. Происходит в печени а также в слизистой пищеварительного тракта и в ретикулоэндотелиальных клетках селезенки и легких. Источник ацетильных групп - ацетил-КоА. Ферменты - ацетилтрансферазы. Этому типу конъюгации подвергаются вещества, имеющие свободную аминогруппу (серотонин, гистамин, сульфаниламиды, гидразиды изоникотиновой кислоты и др.) $R\text{-NH}_2 + \text{ацетил-КоА} \rightarrow R\text{-NH-CO-CH}_3 + \text{HS-КоА}$

4) Метильная конъюгация; источником метильных групп является S-аденозилметионин, ферменты - метилтрансферазы. Метильной конъюгации подвергаются фенолы, амины, тиоловые соединения. Образуются соответственно O-, N- и S-метилловые конъюгаты. Процесс наиболее интенсивен в печени.



5) Тиосульфатная конъюгация используется при обезвреживании цианидов. Конъюгирующим веществом является сера тиосульфата. Источником тиосульфата в тканях являются серосодержащие аминокислоты. Конъюгация происходит с цианидами неорганического (синильная кислота, цианиды натрия, калия) и органического (ацетонитрил, акрилонитрил, бензилцианид и др.) происхождения.

6) Конъюгация с глутатионом. Подвергаются алифатические и ароматические соединения. Протекает в печени и почках. Глутатионтрансферазы основной фермент ксенобиотик-обезвреживающих систем печени.

Второй тип реакций обезвреживания включает реакции конъюгации с аминокислотами. Предварительно происходит активация ксенобиотика (ароматических и гетероциклических карбоновых кислот). Глициновые конъюгаты обозначают как “типпуровые” кислоты. Бензойная кислота + АТФ + HS-КоА → бензоил-КоА.

Элиминация - выведение ксенобиотика или его метаболитов из организма. Имеются два основных пути: с мочой через почки и с желчью через печень. Возможны и другие пути: через кожу (пот, кожное сало), легкие (выдыхаемый воздух), молочные железы (молоко), слюнные железы (слюна). Ксенобиотики выводятся из организма: 1) в неизменном виде; 2) в виде метаболитов; 3) в виде конъюгатов; 4) в комплексе с биомолекулами.

Элиминационное время полужизни - это время, которое требуется для уменьшения концентрации ксенобиотика на 50%. Обычно требуется 7 элиминационных времен полужизни для выведения 99% ксенобиотика и 10 элиминационных времен полужизни для выведения 99,9% ксенобиотика.

Факторы, влияющие на метаболизм ксенобиотиков. Система LADME описывает поведение и судьбу ксенобиотиков (чаще лекарств) в организме. Однако на ее параметры оказывают влияние генетические, физиологические, средовые и патологические факторы.

Генетические факторы включают конституитивные особенности метаболизма ксенобиотиков и наследуемые ферментопатии, связанные с метаболизмом лекарств.

Физиологические факторы (возраст, пол, состояние нейрогуморальной регуляции, циркадные ритмы) влияют на метаболизм ксенобиотиков. *Возраст*: до 2-х месячного возраста метаболизм ксенобиотиков практически не происходит. В старческом возрасте замедляются и снижаются превращения ксенобиотиков в рамках LADME. Поэтому у детей чаще проявляются побочные и токсические эффекты лекарств, а у стариков повышена чувствительность к ряду лекарств. *Пол*: андрогены являются индукторами микросомального окисления и ферментов конъюгации; у мужчин лекарства обезвреживаются быстрее. *Питание*: голодание угнетает ферменты микросомального окисления и повышает вероятность интоксикации; при гиповитаминозах В₁ и В₂ снижаются гидроксилирование ксенобиотиков в печени. *Биологические ритмы*: днем активность ферментов микросомального окисления снижается, а в ночное время увеличивается.

Факторы внешней среды (стресс, ионизирующая радиация, химические вещества и др.) оказывают влияние на метаболизм лекарств. Многие химические вещества-лекарства взаимодействуют между собой, а также способны индуцировать ферменты метаболизма ксенобиотиков. Ионизирующее излучение и эндотоксины снижают обезвреживающую способность монооксигеназной системы и глутатионтрансферазы. Стресс посредством глюкокорти-

коидов способен увеличивать активность ферментов метаболизма ксенобиотиков.

Патологические факторы, которые связаны с повреждением почек, печени, сердца (травмой, повреждением пищеварительного тракта, шоком).

ГЛАВА 4

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Печень – основной орган обеззараживания ксенобиотиков в организме. Она образует важнейший рубеж между внешней и внутренней средой, в связи с чем от ее состояния зависит характер взаимодействия организма с алиментарным (поступающим с пищей) ксенобиотиком. Печень относится к органам, способным к регенерации после повреждений, благодаря клеточной кооперации, наличию молекулярных механизмов реакции острой фазы и синтезу ряда молекул протекторной природы. Наиболее часто повреждения печени реализуются через химические и иммунологические механизмы.

4.1. Метаболическая зонация гепатоцитов

Гепатоциты долек образуют балки вдоль синусоидов. Кровоток от ветвей портальной вены и печеночной артерии к центральной вене в пределах дольки формирует три микроциркуляторных зоны. Клетки зоны 1 (перипортальная зона) расположены непосредственно у афферентных сосудов и получают кровь, богатую кислородом и питательными веществами. Клетки зоны 2 (центролобулярная зона) лежат дистальнее, а клетки зоны 3 (перивенозная зона) расположены у терминальной печеночной вены. Создающийся таким образом градиент кислорода и питательных веществ определяет зонацию гепатоцитов по характеру метаболизма. Гепатоциты афферентной зоны 1 и гепатоциты эфферентной зоны 3 отличаются по содержанию ферментов и интенсивности метаболизма (например, в клетках зоны 1 содержится больше митохондрий, интенсивнее протекают окислительные процессы, глюконеогенез, синтез холестерина, мочевины, желчных кислот; а в клетках зоны 3 более выражены гликолиз, липогенез, цитохром P450-зависимое гидроксирование, глюкуронидация ксенобиотиков). Величина отношения активности ферментов в гепатоцитах перипортальной и перивенозной зон равна для аланинаминотрансминазы – 2,14, лактатдегидрогеназы – 1,32, γ -глутаминилтрансферазы – 3,42, глутаматдегидрогеназы – 0,72 и пируваткиназы – 0,82. Зонация метаболизма гепатоцитов лежит в основе селективной чувствительности их к ксенобиотикам. Например, алкоголь-индуцированное поражение гепатоцитов центролобулярной зоны включает процессы: 1) локальная гипоксия, набухание и некроз отдельных гепатоцитов; 2) повышенная продукция (посредством алкогольдегидрогеназы и CYP2E1) и сниженная утилизация (через альдегиддегидрогеназу) ацетальдегида, накопление которого ведет к усиленному коллагенообразованию; 3) опосредованное изоформой цитохрома P450 - CYP2E1 – пероксидация липидов; 4) ослабление механизмов антиоксидантной и глутатионовой защиты клеток печени; 5) избира-

тельное эндотоксин/цитокины-опосредованное воздействие на метаболизм и функциональное состояние центробиолярных клеток Купфера.

4.2. Химическое повреждение клеток печени

Известно достаточно большое количество веществ – детергентов, разобщителей окислительного фосфорилирования и свободного дыхания, канцерогенов, лекарств и других ксенобиотиков, способных индуцировать разрыв двухцепочечной молекулы ДНК в гепатоцитах и тем самым вести к гибели клеток: сульфат кадмия, диметил сульфат, N-метил-N-нитро-N-нитрозогуанидин, 2-аминобифенил, диэтилстильбестрол, менадион, ацетаминофен, додецилсульфат натрия, фенформин HCl, D-ментол, фталевый ангидрид, тетрациклин солянокислый, 2,4-дихлорофенол, *p*-нитрофенол, литохоловая кислота, фенилтиокарбамид, гидразин сульфат. Химическое повреждение печени могут вызывать природные вещества и ксенобиотики, включая фармацевтические препараты. На последние приходится до 25% всех случаев острого повреждения печени. Известно, что печень является мишенью для проявления токсичности ряда лекарственных препаратов, поскольку именно в этом органе происходит метаболизм ксенобиотиков. Гепатоциты функционируют в условиях высоких концентраций реактивных и токсических форм лекарственных препаратов. Последние могут быть токсичными в нативной форме или таковыми становятся в процессе их метаболизма. В процессе обезвреживания ксенобиотиков описывают две фазы: 1) метаболизм, то есть введение полярных групп с помощью цитохром Р450-гидроксилазной системы; 2) конъюгация молекул с водорастворимыми лигандами. Оба процесса служат для элиминации чужеродных компонентов из внутренней среды организма. Цитохром Р450-гидроксилазная система включает флавопротеины и семейство гемопротеинов, локализованных на цитоплазматической стороне мембран эндоплазматического ретикулума. В метаболизме различных ксенобиотиков участвуют разные изоформы цитохрома Р450. Выделяют два фонда цитохрома Р450: первый вовлечен в метаболизм эндогенных веществ, а второй индуцируется экзогенными ксенобиотиками. Процессы конъюгации катализируют чаще всего УДФ-глюкуронилтрансфераза, сульфотрансфераза, глутатион-S-трансфераза. Глюкуронидация является основным видом конъюгации при детоксикации веществ. Сульфатация, как правило, обеспечивает снижение токсичности и ускорение клиренса ксенобиотиков. Глутатион-S-трансферазная реакция важна для нейтрализации нестабильных электрофильных молекул. Микросомальная глутатион-S-трансфераза печени тесно связана с цитохром Р450-системой, что служит для быстрой инактивации активных метаболитов, образуемых при метаболизме ксенобиотиков. Глутатион содержится в высокой концентрации в печени (до 5 ммоль): 90% глутатиона содержится в цитозоле и остаток – в митохондриях. В митохондриях глутатион является антиоксидантом, восстанавливает перекись водорода и предупреждает пероксидацию липидов гидроксильным радикалом. При низкой концентрации глутатиона в клетке повышается ее чувствительность к

свободно-радикальному повреждению. Цистеин для глутатиона в печени получается в процессе превращений метионина и серина, а в других тканях — преимущественно в процессе распада глутатиона. Классическая ацетаминофеновая интоксикация индуцирует истощение резервов митохондриального глутатиона. Для предотвращения этого эффекта целесообразно назначение экзогенного цистеина в виде N-ацетилцистеина.

Метаболизм ксенобиотиков локализован не только в гепатоцитах, но также в синусоидальных эндотелиальных клетках, способных к превращениям ксенобиотиков. Ряд лекарств проявляет селективную токсичность по отношению к этим клеткам по сравнению с гепатоцитами. Эта селективность связана с более слабыми защитными механизмами синусоидальных эндотелиальных клеток к действию ксенобиотиков.

Выделяют понятие прямой цитотоксичности химических веществ, согласно которому гепатотоксические метаболиты, связываясь с «критическими молекулами», могут повреждать клетки печени. К ним относят электрофильные метаболиты (ковалентно связываются с белками) и свободные радикалы (включают перекисное окисление липидов или окисляют сульфгидрильные группы белков).

В настоящее время известны 5 основных механизмов, ведущих к гибели клеток: 1) повреждения плазматической мембраны и нарушения цитоскелета (blebbing); 2) дисфункция митохондрий; 3) утрата внутриклеточного ионного гомеостаза; 4) активация ферментов деградации веществ; 5) окислительный стресс в результате несоответствия прооксидантных и антиоксидантных ресурсов клетки.

4.3. Повреждения плазматической мембраны

Ксенобиотики могут оказывать прямое и опосредованное действие на цитоскелет гепатоцитов. Это сопровождается нарушениями структуры с образованием разрывов мембраны (blebs) и может непосредственно вести к гибели клетки. Плазматическая мембрана доступна для непосредственного повреждения экстрацеллюлярными детергентами или порообразующими белками (система комплемента, перфорин цитотоксичных лимфоцитов, α -токсин бактерий). Этот процесс сопровождается выходом ферментов цитозоля (аспартат-аминотрансфераза, лактатдегидрогеназа и др.) в кровь. Повреждения плазматической мембраны являются этапом некротического механизма гибели клеток. К сожалению, тонкие механизмы этого эффекта остаются неизвестными. Интоксикация фаллоидином — это пример гепатотоксической субстанции, нарушающей цитоскелет через стабилизацию актина вне зависимости от концентрации ионов кальция в цитозоле. В то же время описаны два кальций-зависимых механизма повреждения плазматической мембраны: 1) за счет диссоциации актиновых микрофиламентов; 2) посредством активации нелизосомальных протеиназ, расщепляющих актин-связывающие протеины. Повреждения липидного бислоя мембран, сопряженные с изменениями ее жидкостности, как правило, связаны с активацией перекисного окисления липидов и истощением запасов АТФ.

4.4. Нарушения функций митохондрий

Повреждения механизмов окислительного фосфорилирования в митохондриальной мембране ведут к уменьшению АТФ и затем к гибели клеток. Истощение резервов АТФ является причиной клеточной гибели при аноксии/гипоксии, окислительном стрессе и действии токсических ксенобиотиков. Стимуляция АТФ-потребляющих метаболических путей также ведет к истощению резервов АТФ. Резкое повышение проницаемости внутренней мембраны митохондрий для электролитов и низкомолекулярных молекул обычно сочетается с клеточным некрозом независимо от внутриклеточной концентрации АТФ (синдром ММРТ). Неспецифическое повреждение внутренней митохондриальной мембраны чаще всего вызывается активацией перекисного окисления липидов или действием фосфолипазы. Специфический синдром ММРТ может проявиться при открытии определенных каналов. Доказано, что митохондриальный ацидоз подавляет открытие таких каналов. Этим можно объяснить цитопротективный эффект ацидоза. Клеточное повреждение усиливается при более быстром восстановлении рН, чем количества АТФ, до нормального уровня. Этот “рН парадокс” доказывает, что закисление внутриклеточной среды в процессе истощения запасов АТФ является адаптивным механизмом, препятствующим развитию некротических изменений клетки. Возможно, это связано с ингибированием ферментов деградации (фосфолипазы, кальпаины и др.), оптимум рН которых находится в нейтральной среде. Фиалуридин оказывает гепатотоксический эффект через связывание с митохондриальной ДНК гепатоцитов.

4.5. Внутриклеточный ионный гомеостаз

Утрата внутриклеточного ионного гомеостаза – это наиболее ранний признак цитотоксичности ксенобиотика. Повреждение клетки сопряжено с повышением концентрации ионов натрия и кальция и уменьшением концентрации ионов калия в цитозоле. Хорошо известно, что в норме существует 1000-кратный градиент между экстрацеллюлярным (1-2 ммоль/л) и внутриклеточным (0,1-1,0 мкмоль/л) содержанием ионов кальция. Повышение концентрации ионов кальция происходит из внутриклеточных депо в эндоплазматическом ретикулуме и за счет повышения проницаемости плазматической мембраны гепатоцита. Поступившие ионы кальция способны активировать кальций-зависимые протеиназы, фосфолипазы и эндонуклеазы. Потеря ионов калия рассматривается как ранний признак повреждения клеток. Высокореперативные молекулы могут повреждать кальций-зависимую АТФазу путем ковалентного связывания или окисления SH-групп белка или за счет перекисного окисления окружающих фермент липидов. Повышенная концентрация ионов кальция в цитозоле вызывает повреждения цитоскелета и индуцирует blebbing. При высокой концентрации ионов кальция нарушаются митохондриальные функции, и это ведет к гибели клеток. Повышение концентрации ионов кальция внутри клеток лежит в основе гепатотоксичности ацетаминофена и тетрахлорметана.

4.6. Ферменты деградации веществ

Активация ферментов деградации веществ (протеиназы, нуклеазы, фосфолипазы и др.) ведет к повреждению мембран, освобождению арахидоновой кислоты или фрагментации ДНК. Имеется тесная корреляционная зависимость между клеточной гибелью и интенсивностью нелизосомального протеолиза как функции рН. При истощении резервов АТФ происходит активация нелизосомных протеиназ. В этих процессах возможно появление новых антигенов. Ускоренная деградация фосфолипидов обнаруживается при окислительных и аноксических повреждениях клеток. Большое значение в деградации фосфолипидов приписывают фосфолипазе А₂. Митохондриальная фосфолипазная активность играет ведущую роль в развитии некротических изменений в клетке по сравнению фосфолипазами цитозоля и лизосом. По всей видимости, фосфолипазы участвуют в подавлении перекисидации липидов и в защите от окислительного стресса.

4.7. Свободные радикалы

Образование свободных радикалов и реактивных метаболитов является важным механизмом повреждения клеток. Свободнорадикальные формы кислорода образуются при стимуляции клеток Купфера и секвестрации полиморфноядерных нейтрофилов. При истощении резервов АТФ или окислительном стрессе ксантиноксидаза цитозоля способна продуцировать супероксидный радикал. Кроме того циклооксигеназа и липоксигеназа также способны генерировать супероксидный радикал и синглетный кислород в процессе биосинтеза простаноидов и лейкотриенов. Супероксидный радикал может образовываться в митохондриях, микросомах и пероксисомах. До 2% потребленного кислорода в митохондриях посредством кофермента Q и НАДН-КоQ-редуктазного комплекса может превращаться в супероксидный радикал. Продукция этого радикала возрастает в митохондриях при нарушениях цепи переноса электронов. Супероксидный радикал образуется в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов при функционировании монооксигеназной системы. В водной среде эти радикалы малоактивны и способны к диффузии. С помощью супероксиддисмутазы они быстро превращаются в перекись водорода. В металл-катализируемых реакциях возможно образование высокотоксичного, но обладающего низкой диффузионной способностью гидроксильного радикала. Он способен повреждать нуклеотиды, аминокислоты и липиды. При атаке гидроксильным радикалом ненасыщенных жирных кислот фосфолипидов мембран возникает цепная реакция перекисного окисления липидов. Внутриклеточная концентрация ионов железа играет ключевую роль в инициации перекисного окисления липидов. Анализируя работы, посвященные окислительному стрессу, можно обозначить следующие реактивные молекулы, играющие роль в развитии некротического повреждения гепатоцитов: супероксидный радикал, перекись водорода, гидроксильный радикал, гипохлорит, хлорамины, синглетный кислород, перокси-

радикалы. Гидроксильный радикал способен повреждать ультраструктуру ДНК, что при хроническом воспалении может вести к гепатоканцерогенезу.

Печень имеет защитные антиоксидантные системы, которые препятствуют эффектам окислительного стресса. Глутатион-пероксидаза и каталаза обеспечивают разрушение перекиси водорода, супероксиддисмутаза обеспечивает интоксикацию супероксидного радикала, глутатион-пероксидаза и глутатион-трансфераза участвуют в элиминации других кислородных радикалов. Известно, что эти ферменты определяют устойчивость гепатоцитов к действию свободных радикалов в разных зонах печеночных долек. При действии свободных радикалов не обязательна гибель клеток, но реален эффект повышения чувствительности клеток к другим альтерирующим агентам. При развитии патологии печени в сыворотке крови могут накапливаться вещества, обладающие антиоксидантными свойствами: мочевая кислота, билирубин, альбумин и др. Ряд экзогенных веществ - β -каротин, витамины А, Е, С – обладают антиоксидантными свойствами.

В реакциях окислительного стресса и механизмах антиоксидантной защиты принимает участие оксид азота. NO образуется при превращении L-аргинина в L-цитруллин (фермент NO-синтаза). NO образуется в гепатоцитах, клетках Купфера и эндотелиальных клетках. Нитрозилирование SH-групп белков вредно для мембран клеток, но является способом резервирования NO вне клеток (S-нитрозоальбумин) и внутри клеток (S-нитрозоглутатион). Взаимодействие NO с транзитными металлами гемопротеинов (например, цитохром P450) нарушает их функционирование. Первично активные механизмы действия NO во многих клетках определяются его связыванием с растворимой гуанилатциклазой, что ведет к повышению концентрации цГМФ. Кроме того NO стимулирует АДФ-рибозилирование белков. АДФ-рибозилирование глицеральдегидфосфат-дегидрогеназы ведет к повреждению энергетики клетки. АДФ-рибозилирование актина ингибирует его полимеризацию и модифицирует функции цитоскелета.

NO действует как скавенджер кислородных радикалов, но может усиливать эффекты супероксидного радикала или ингибировать продукцию TNF- α , индуцированную эндотоксемией. NO и супероксидный радикал способны также формировать пероксинитриты (OONO-) с последующим освобождением гидроксильного радикала и липидной пероксидацией. Благодаря этому механизму NO и перекись водорода потенцируют свою цитотоксичность.

4.8. Иммунные механизмы гепатотоксичности

Выделяют несколько основных механизмов повреждения печени посредством молекулярных механизмов, относящихся к иммунным реакциям: функционирование токсических лимфоцитов и клеточных коопераций, образование неоантигенов и аутоантител, действие медиаторов (цитокины, оксид азота), действие системы комплемента. Рассмотрим вначале механизмы иммуноаллергической гепатотоксичности.

Электрофильные метаболиты могут ковалентно связываться с белками, образуя гаптены. Окислительное повреждение белков в результате образования или транслокации дисульфидных связей, а также окисления радикалов аминокислотных остатков ведет к формированию новых антигенных детерминант. Иммунный ответ возможен против гаптенных и неоантигенов. Аутоантитела выявляются при иммуноаллергических гепатитах, вызванных рядом лекарств. Например, токсичность анестетика галотана (вещества для дочи наркоза) связана с иммуноопосредованным токсическим гепатитом: при метаболизме галотана образуется трифлюороацетилгалидин, который ковалентно модифицирует белки. Модифицированные белки оказывают 2 эффекта: 1) как антигены инициируют образование циркулирующих антител; 2) определяют лимфоцитоопосредованную цитотоксичность. По крайней мере, против 7 микросомальных полипептидов были обнаружены аутоантитела в сыворотке крови больных галотановым гепатитом. Нестероидный противовоспалительный препарат диклофенак иногда вызывает тяжелый гепатит, поскольку при его метаболизме и конъюгации с глюкуроновой кислотой образуется электрофильный метаболит, который провоцирует иммунный ответ при повреждении печеночных белков. Метаболит этанола – ацетальдегид образует аддукты с белками гепатоцитов, которые как неоантигены определяют гепатотоксичность спирта.

Цитотоксичность лимфоцитов занимает видное место в патогенезе различных заболеваний печени. Выделяют, по крайней мере, два основных механизма проявления цитотоксичности лимфоцитов. Во-первых, Т-лимфоциты способны находить антигены клеток-мишеней, а взаимодействие рецепторов Т-лимфоцитов с главным антигеном гистосовместимости приводит к активации Т-лимфоцитов. При этом выделяются цитотоксические гранулы, которые вызывают цитолиз клеток-мишеней. Гранулы содержат порообразующий белок перфорин и гидролитические ферменты, известные как гранзимы (сериновые протеиназы, эстеразы и др.). Мономеры перфорины в присутствии ионов кальция полимеризуются и образуют комплекс, который внедряется в мембрану клетки-мишени, обеспечивая потерю ее непрерывности. Поступление ионов кальция и гранзимов в цитозоль клетки-мишени ведет к ее гибели по механизму некроза. Во-вторых, высказано предположение, что лимфоцитопосредованная гибель клеток является процессом, не зависящим от присутствия ионов кальция. Полагают, что изменению проницаемости плазматической мембраны клеток-мишеней при межклеточном взаимодействии предшествует эндонуклеазный гидролиз ДНК (рецептор-опосредованный апоптоз посредством АРО-1/Fas системы).

4.9. Цитокины

Образование цитокинов – это важный элемент поддержания гомеостаза организма. Однако, если имеется гиперпродукция цитокинов возможно повреждение печени. Большинство цитокинов образуется в печени при действии различных стимулов, включая ксенобиотики. Интерферон- γ продуцируется гепатоцитами в процессе вирусной инфекции. TNF- α синтезируется

клетками Купфера при действии целой гаммы гепатотропных повреждающих агентов. Провоспалительные цитокины TNF- α , IL-1 и IL-6 секретируются клетками Купфера при гепатитах. Этот эффект сопряжен с синтезом белков острой фазы и повышением адгезии нейтрофилов в синусоидах. Эти же цитокины лежат в основе действия многих бактериальных токсинов. Считают, что TNF- α и IL-1 определяют механизмы некроза и нарушения транспортных систем, IL-6 стимулирует синтез белков острой фазы, IL-8 служит потенциальным хемоаттрактантом для нейтрофилов. Интерферон- γ и липополисахариды через индукцию NO-синтазы усиливают продукцию оксида азота, токсичного для внутриклеточных патогенных факторов (микобактерии, лейшмании) и опухолевых клеток печени.

4.10. Система комплемента

Система комплемента состоит из каскада белков плазмы крови. Активация системы происходит при связывании C1-компонента с иммунным комплексом. Активация комплемента сопряжена с повышением фагоцитоза опсонизированных микробов (C3b), активацией клеток Купфера и нейтрофилов и др. Процесс служит для формирования атакующего мембрану комплекса на клеточной поверхности (C5b-C9). Этот механизм реализуется в печени при эндотоксемии, ишемии-реперфузии, действии свободных радикалов кислорода и иммунных реакциях.

4.11. Клеточные кооперации

Показано, что клетки Купфера играют важную роль в развитии повреждения печени. Септическое повреждение является одной из наилучших моделей изучения взаимодействия многих типов клеток. Можно описать следующую последовательность событий: повышение концентрации поступившего через портальную вену эндотоксина – активация клеток Купфера и освобождение ими хемоаттрактантов, включая интерлейкины, лейкотриен B₄, C5-компонент комплемента – поступление нейтрофилов из циркуляции – активированные нейтрофилы с рецепторами молекул адгезии прилипают к синусоидальным эндотелиальным клеткам, а молекулы адгезии ICAM-1 и ELAM-1 способствуют миграции лейкоцитов в паренхиму печени – активированные нейтрофилы продуцируют свободнорадикальные формы кислорода, которые вызывают разные типы повреждения, например, активацию перекисного окисления мембран – макрофаги печени продуцируют токсические медиаторы и вызывают агрегацию тромбоцитов, что ведет к микротромбозам – узкие синусоиды тромбируются прилипшими нейтрофилами и тромбоцитами – развивается локальная гипоксия – развитие лобулярных некротических поражений.

Цитотоксичность ряда гуморальных факторов связана с особенностями синусоидальных эндотелиальных клеток. В отличие от других видов эндотелия, синусоидальный эндотелий фенестрирован и не имеет базальной мембраны. При печеночных вено-окклюзионных заболеваниях, после трансплантации костного мозга и некоторых других состояниях повреждение эндоте-

лиальных клеток является начальным этапом Т-лимфоцит-опосредованной иммунной реакции. Сужение малых внутripеченочных вен с откладыванием фибриногена и эритроцитов ведет к прекращению оттока крови, развивается ишемия печени с вторичным повреждением гепатоцитов. Некоторые лекарственные препараты (dacarbazine) и химические компоненты многих растений проявляют селективную токсичность по отношению к синусоидальным клеткам, инициируя развитие вено-окклюзионной патологии печени (часто вызываемых водными и спиртовыми экстрактами растений народной медицины- зверобой, мать-и-мачеха, окопник, огуречник и др.).

4.12. Апоптоз гепатоцитов

Апоптоз или “запрограммированная гибель клеток” является физиологическим процессом клеточного обновления. При апоптозе происходит сморщивание и конденсация хроматина и эндонуклеазная фрагментация ДНК без развития воспалительной реакции. Многие агенты способны индуцировать апоптоз. В неповрежденной печени апоптоз преимущественно наблюдается в ацинарной зоне 3. Апоптоз обнаруживают в процессе различных повреждений печени, но его регуляция не выяснена. Апоптоз развивается в отдельных клетках печени в отличие от некроза. В механизмах апоптоза важную роль играет рецепторная система CD95, которая способна экспрессироваться во многих клетках, включая гепатоциты. Считают, что связывание лиганда АРО-1/Fas с CD95 инициирует процесс апоптоза. Апоптоз является достаточно быстрым феноменом, например, в печени крыс развитие апоптоза занимает 3 часа. Т-лимфоцитарная и натуральная киллерная лимфоцитарная цитотоксичность часто реализуются через инициацию апоптоза. Другим триггером патологического апоптоза является фактор некроза опухолей. TNF является общим медиатором Т-лимфоцитарной и эндотоксиновой цитотоксичности. В отличие от некроза при апоптозе в гепатоцитах повышается синтез РНК и белков. Вероятно, это ответ на повышение активности ряда цитозольных и ядерных ферментов и, прежде всего, кальций, магний-зависимой эндонуклеазы и цитоплазматической кальций-зависимой транскляминазы. В процессе апоптоза часто отмечается увеличение внутриклеточной концентрации ионов кальция. Недавно обращено внимание на протеиназы семейства интерлейкин-1 β превращающих ферментов, действующих на ядерные белки. Эти эндонуклеазы и протеиназы вызывают межнуклеосомную деградацию ДНК ядер, но не ДНК митохондрий. Цитоплазматическая транскляминаза катализирует разрыв связей между остатками глутамина и лизина, что влияет на процессы агрегации органелл, конденсации цитоплазмы и ретракции целых клеток. Развитие апоптоза в гепатоцитах сопровождается изменениями в деятельности внутриклеточных сигнальных систем типа цАМФ и протеинкиназы С. Наиболее интересные результаты получены при исследовании экспрессии генов, способных ингибировать или активировать запрограммированную гибель клеток, например, bcl-2, c-myc, p53, TRPM-2 гены, а также гены комплекса Fas-лиганд/Fas-АРО-1-антиген. Установлено, что bcl-2 белок (молекулярная масса 25-26 кDa) располагается на внешней ядерной и

митохондриальной мембранах и эндоплазматическом ретикулуме и действует как антиоксидант, ингибируя развитие апоптоза, вызванного перекисью водорода или истощением запасов глутатиона. Этот белок не найден в гепатоцитах, но обнаружен в малых желчных протоках. В гепатоцитах найден bax-белок, который рассматривается как ингибитор bcl-2. Гетеродимер bcl-2/bax способствует развитию апоптоза, а bcl-2 ингибирует процесс запрограммированной гибели гепатоцитов.

4.13. Оценка цитотоксичности лекарственных препаратов

Знание молекулярных механизмов взаимодействия организма с ксенобиотиками находит наиболее яркое практическое применение при оценке цитотоксичности веществ, претендующих на фармакологическое применение. Цитотоксичность различных веществ оценивают, используя перфузию печени, срезы печени и изолированные гепатоциты. Используя гликохенодезоксихолевую кислоту как индуктор некроза и апоптоза, оценивают антинекрозогенное или антиапоптозогенное действие изучаемых лекарственных препаратов. Выраженность некроза оценивают по выходу в инкубационную среду цитозольных ферментов, а проявления апоптоза оценивают по регистрации фрагментов ДНК методом электрофореза или визуально оценивают фрагментацию ДНК с помощью специальных красителей. Используя комбинацию красителей Annexin-Y и пропидиум йодид, можно дифференцировать апоптотические, некротические и нормальные клетки: апоптотические клетки негативны для Annexin-Y и негативны для пропидиум йодида, некротические клетки позитивны, а нормальные клетки негативны для обоих красителей.

ГЛАВА 5.

АЛИМЕНТАРНАЯ КСЕНОБИОЛОГИЯ (КСЕНОБИОТИКИ В ПИЩЕ)

Человек является гетеротрофом, т.е. получает питательные вещества и энергию извне в виде органических соединений (см. табл. 6).

Таблица 6

Основные компоненты

	Белки	Жиры	Углеводы	Витамины элементы
Энергетическая ценность	100 г 1 г = 4.1 ккал (17.2 кДж)	100 г 1 г масла = 9.3 ккал (39.0 кДж)	400 г 1 г = 4.1 ккал (17.9 кДж) 1 г спирта = 7.1 ккал (29.7 кДж)	
Биологическая ценность	50% животные белки, т.к. в них есть незамени- мые аминокис- лоты	25% рас-ные масла, т.к. в них есть по- линенасыщенные жирные кислоты	35г клетчатка	Витамины элементы (F, I и др.)

Существует два пути поступления продуктов переваривания пищи, в том числе и ксенобиотиков, во внутреннюю среду организма: водорастворимые компоненты поступают в печеночную портальную систему и в печень; жирорастворимые вещества поступают в лимфатические сосуды и затем в кровь через грудной лимфатический проток.

Для ксенобиологии важно представление об антиалиментарных факторах питания. Этот термин распространяется на вещества природного происхождения, которые входят в состав продуктов питания. К ним относят:

1) ингибиторы пищеварительных ферментов (соевый ингибитор трипсина Кунитца, семейство соевого ингибитора Баумана-Бирка, семейства картофельных ингибиторов хемотрипсина и трипсина I и II, семейства ингибиторов трипсина/ α -амилазы);

2) цианогенные гликозиды – это гликозиды некоторых цианогенных альдегидов и кетонов, которые при ферментативном или кислотном гидролизе выделяют синильную кислоту (лимарин белой фасоли, амигдалин косточковых);

3) биогенные амины (серотонин фруктов и овощей, тирамин и гистамин ферментативированных продуктов);

4) алкалоиды (диэтиламид лизергиновой кислоты галлюциноген из спорыньи, морфин из сока головок мака, кофеин, теобромин, теофиллин из зерен кофе и листьев чая, соланины и чаконины из картофеля);

5) антивитамины (лейцин нарушает обмен триптофана и витамина PP, индолилуксусная кислота - антивитамины ниацина, аскорбатоксидаза из овощей – антивитамины аскорбиновой кислоты, тиаминаза рыб – антивитамины тиамина, линатин из семян льна антагонист пиридоксина, авидин из яичного белка антивитамины биотина и др.);

6) факторы, снижающие усвоение минеральных веществ (щавелевая кислота, фитин – инозитолгексафосфорная кислота из бобовых и злаковых, танины);

7) яды пептидной природы (десять токсичных циклопептидов из бледной поганки, наиболее токсичен α -аманитин);

8) лектины – гликопротеины, изменяющие проницаемость мембран (токсичны рицин – лектин из семян клещевины, холерный токсин);

9) этанол – нарушение нормальных биохимических процессов образования и использования энергии с переходом на психологическую и биологическую зависимость от экзогенного алкоголя.

Ряд рекомендаций по безопасности питания:

- не употребляйте в пищу заплесневелые продукты! Помните, что плесень выделяет токсины, (афлатоксины, охратоксины и др.), невидимые глазу, которые переходят в толщу продукта;
- афлатоксины весьма устойчивы к температуре и разрушаются под действием солнечного света, УФ-облучения; афлатоксины переходят в продукты переработки овощей, фруктов и др. Не используйте заплесневелые продукты для изготовления вина, соков, мармелада и др.; пом-

ните, что в арахисе, чечевице, орехах в скорлупе, абрикосовых косточках афлатоксины могут содержаться без видимой плесени и ощущения плесенного запаха;

- токсичные вещества могут появиться при неправильном хранении продуктов. Так, при длительном хранении спиртовых настоек на косточковых фруктах в раствор переходит сильный яд - синильная кислота;
- при хранении картофеля на свету, а также при его прорастании образуется соланин. Он придает картофелю зеленый цвет. Отравление соланином не смертельно, но все же лучше его избежать. Следует тщательно чистить позеленевший картофель, удаляя при этом "глазки";
- не используйте для обертывания пищевых продуктов бумагу газет, журналов, упаковок: она может содержать в больших количествах свинец и кадмий;
- учтите, что при пользовании чугунной сковородой железо меньше поглощается пищевыми продуктами;
- степень экстракции меди и свинца продуктами зависит от степени износа посуды. После длительного срока эксплуатации эффективность защитного слоя олова, покрывающего медь, уменьшается;
- цинк, в котором содержится некоторое количество кадмия, легко растворяется разбавленными кислотами, и посуду нельзя использовать для хранения пищевых продуктов, содержащих кислоты;
- растворимость алюминия и проникновение его в пищу возрастает в щелочной или кислой среде;
- после вскрытия консервной банки и хранения ее при комнатной температуре повышается количество олова, переходящего из луженой жести в пищу; переход олова в пищу из консервных банок увеличивается при наличии нитратов; причем токсичность олова в присутствии нитратов повышается;
- используйте в питании больше пищевых волокон (источником которых являются хлеб, овощи и фрукты): они способствуют выведению из организма вредных продуктов обмена, солей тяжелых металлов.

В пище человека содержится множество химических веществ, часть из которых относится к ксенобиотикам. Ксенобиотики могут являться нормальным компонентом продуктов питания, могут обогащать пищу в процессе ее приготовления (например, пищевые добавки), а также могут по каким-либо причинам явиться контаминантами приготовленной пищи. Некоторые пищевые добавки целенаправленно добавляются к пище с целью оптимизации ее приготовления. Химикаты (непрямые добавки в пищу) используются в технологиях ее приготовления, хранения, консервации и т.п. Контаминанты (ртуть, мышьяк, селен и кадмий) поступают из окружающей среды и являются результатом урбанизации общества. Из природных источников возможно получение основных компонентов пищи (белки, жиры, углеводы); веществ, способных изменять функционирование органов и тканей (аллергия, разви-

тие зоба, ингибиторы протеолиза и др.); веществ, являющихся ядами для потребителя пищи.

Пищевыми добавками называют природные или синтетические, физиологически активные и инертные химические вещества, целенаправленно или случайно добавленные к пище. Прямые пищевые добавки включают вещества, которые вводятся в пищу в процессе ее приготовления для придания ей определенных характеристик. К таким пищевым добавкам относят антиоксиданты, консерванты, витамины, минералы, ароматизаторы, красители, эмульгаторы, стабилизаторы, закислители, и др.

Наличие пищевой добавки по решению стран Европейского Сообщества должно указываться на этикетке. При этом она может обозначаться как индивидуальное вещество или как представитель конкретного функционального класса в сочетании с кодом Е. Согласно предложенной системе цифровой кодификации пищевых добавок, их классификация выглядит следующим образом: E100-E182 – красители; E200 и далее – консерванты; E300 и далее – антиокислители (антиоксиданты); E400 и далее – стабилизаторы консистенции; E500 и далее – регуляторы кислотности, разрыхлители; E600 и далее – усилители вкуса и аромата; E700-800 – запасные индексы; E900 и далее – глазирующие агенты, улучшители хлеба; E1000 – эмульгаторы. Применение пищевых добавок требует знания предельно допустимой концентрации чужеродных веществ – ПДК (мг/кг), допустимой суточной дозы – ДСД (мг/кг массы тела) и допустимого суточного потребления – ДСП (мг/сут), рассчитываемая как произведение ДСД на среднюю величину массы тела – 60 кг.

Непрямые пищевые добавки включают вещества, вошедшие в состав пищи непреднамеренно (например, при контакте пищи с технологическим оборудованием или упаковочным материалом). Из пищевых загрязнителей чаще всего рассматриваются три группы: 1) афлатоксины; 2) пестициды; 3) диоксины и свинец.

Особый интерес представляет использование химических компонентов пищи (витамины, минералы) для лечения специфических заболеваний в дозах, превышающих суточную потребность. Клиническое использование железа, фтора, йода исследовано достаточно детально. Безопасность использования витаминов и минералов в качестве добавок к пище или компонентов лекарств зависит: 1) от цитотоксичности химического вещества; 2) его химической формы; 3) общего суточного потребления; 4) длительности и регулярности потребления; 5) морфо-функционального состояния тканей-мишеней и органов человека. Жирорастворимые витамины являются более токсичными, чем водорастворимые из-за их повышенного накопления в липидной фазе мембран клеток и низкой скорости элиминации.

Витамин А относится к субстанциям, о токсичности которых неоднократно сообщалось. При оценке токсичности следует учитывать все источники витамина А (пищевые продукты с высоким содержанием витамина А – яйца, печень; обогащенные продукты – молоко, готовые к употреблению каши) и пищевые добавки. Почти все случаи интоксикации витамином А свя-

заны с употреблением пищевых добавок, специально обогащенных витамином А.

Витамин Е используется в пище как нутриент и как антиоксидант в липидной фазе. Считают, что витамин Е относительно безопасен при ежедневном приеме в дозе до 200 мг/сутки; токсические эффекты описаны при ежедневном приеме витамина в количестве 2148 мг/сутки.

Пиридоксин, как и все водорастворимые витамины, менее токсичен из-за быстрого метаболизма и возможности быстрого выведения через почечный фильтр. Не описаны токсические эффекты для алиментарного применения витамина В₆.

Витамин С используется с теми же целями, что и витамин Е (аскорбиновая кислота является водорастворимым антиоксидантом). Известны рекомендации об использовании витамина С с профилактической и лечебной целями в дозах, десятикратно превышающих суточную потребность. Однако в этом случае следует следить за индивидуальной непереносимостью аскорбиновой кислоты.

Ниацин в высоких дозах (граммы) используется для снижения уровня холестерина в крови. Практически во всех случаях применения никотиновой кислоты проявляются побочные эффекты (покраснение кожных покровов, приливы к голове).

Медь является наиболее токсичным, но наиболее важным микроэлементом. В следовых количествах медь находят практически во всех продуктах питания, что не вызывает интоксикаций, за исключением заболевания Вильсона-Коновалова (совместное поражение печени и ядер гипоталамуса). Человек менее чувствителен к меди по сравнению с млекопитающими (овцы). Токсичность меди следует увязывать с ее взаимодействием с железом, цинком и белками.

Железо в виде окислов придает окраску пище. В США фосфаты, пирофосфаты, глюконаты, лактаты, сульфаты железа и восстановленное железо разрешены в качестве пищевых добавок. Всасывание негеминового железа строго контролируется в слизистой кишечника. Избыточное поступление железа с пищей и действие веществ, ускоряющих его всасывание, может привести к накоплению железа в организме. Задержка и накопление железа в организме человека весьма индивидуальны и не поддерживаются общими закономерностями.

Цинк в виде нескольких соединений используется в пищевых добавках. Кормление птицы и скота обогащенным цинком кормом может привести к накоплению этого металла в мясных пищевых продуктах. Известно, что индивидуальная непереносимость цинка человеком весьма вариабельна. Однако, применение в пище средних концентраций солей цинка в качестве пищевых добавок, как правило, не сопровождается развитием интоксикации.

Селен является одним из самых токсичных элементов. До настоящего времени потребности в селене научно не обоснованы, а широкое применение селена в пищевых добавках базируется на интуитивных предположениях. Следует учитывать географические провинции с разным содержанием селена в

объектах окружающей среды при использовании пищевых добавок, обогащенных селеном, с целью предупреждения осложнений. Дефицит селена в организме, возможно, является одной из ведущих причин того, что обычный воздух, становится нашим страшным врагом. В условиях селенодефицитности кислород воздуха через свои активные формы разрушает в организме большинство витаминов, нарушает деятельность иммунной системы и системы обезвреживания внутренних шлаков организма. Иммунная система в условиях дефицита селена теряет свою агрессивность по отношению к болезнетворным микроорганизмам и раковым клеткам, а зависимость от него щитовидная железа, регулирующая большинство обменных процессов, снижает свою функциональную активность, что отрицательно отражается на росте и развитии организма.

Общим итогом селенодефицитности человеческого организма является возникновение и развитие десятков тяжело протекающих заболеваний, начиная с повышенной ломкости капилляров и неподвижности сперматозоидов, преждевременного выпадения волос и бесплодия и кончая анемией, диабетом, эндемическим зобом, гепатитами, инфарктом миокарда и инсультом, рядом онкологических заболеваний.

Селен широко распространен в объектах окружающей среды. Дефицит селена в окружающей среде имеется в Новой Зеландии и в части регионов Китая, избыток – в некоторых регионах Китая и в штате Северная Дакота (США). Растения могут аккумулировать селен. В них он переходит в состав органических соединений. При отмирании растения селен возвращается в почву и используется другими растениями. Зерновые могут аккумулировать большие количества селена из селен-обогащенных почв. В таких регионах пастбищное содержание животных может привести к интоксикации животных, а при хроническом отравлении возможно развитие поражения зрения и «щелочной болезни». При избыточном поступлении селена возникают нарушения органов пищеварительного тракта и гепато-билиарной системы. Хроническая интоксикация жителей селеном описана в Китае. Основные симптомы: ломкость волос, отсутствие пигментации новых волос, хрупкие ногти с пятнами, продольные стрии кожи. Неврологические симптомы обнаруживались у половины пораженных людей. Аналогичные симптомы описаны также у жителей Венесуэлы, проживающих в регионах, обогащенных селеном.

Рассмотрим некоторые ксенобиотики, используемые для улучшения органолептических и физико-химических свойств пищи.

1. **Сахарин** в 300-500 раз слаще, чем сахароза. Не накапливается в тканях, не подвергается метаболизму и выводится из организма в неизменном виде. Не оказывает мутагенное действие. В некоторых случаях способствует развитию экспериментальных опухолей (рак мочевого пузыря). Однако в эпидемиологических исследованиях угроза риска развития опухолей пока не нашла подтверждения.

2. **Цикламат** использовался как подсластитель. Его метаболизм зависит от кишечной микрофлоры. После первого приема цикламат выводится в

большом количестве без изменений. При повторных приемах в кишечнике возникают метаболиты, с которыми возможно связаны негативные эффекты препарата: развитие в эксперименте на крысах рака мочевого пузыря. И хотя этот эффект не был воспроизведен на собаках, мышах, хомячках и приматах, в 1969 году применение цикламата в США было запрещено.

3. Аспартам как заменитель сахара менее токсичен, поскольку при его гидролизе получают фенилаланин и аспарагиновая кислота. Накопление фенилаланина может ухудшить состояние больных фенилпировиноградной олигофренией (фенилкетонурия).

Наиболее употребляемые подсластители: сорбит, ацесульфам калия (сунет), аспартам (санекта, нутрасвит, сладекс), цикламат и ее соли (споларин, цикломаты), изомальтит (изомальт), сахарин и его соли, сукралоза (трихлоргалактосахароза), тауматин, глицирризин, неогесперидиндигидрохалкон (неогесперидин ДС), мальтит и мальтитный сироп, лактит, ксилит.

4. Пищевые красители включают природные и синтетические субстанции. К природным относят кармин, паприку, шафран и турмерик. Некоторые нутриенты придают окраску пищевым продуктам (каротины, рибофлавин, хлорофиллы) и входят в состав соков, масел и экстрактов овощей и фруктов. Синтетические соединения вводятся в пищу на этапах ее приготовления и сертифицируются государством. Некоторые из потенциальных красителей могут участвовать в малигнизации клеток (чаще всего они не канцерогены, а промоторы). Синтетические пищевые красители и некоторые ароматизаторы (метилсалицилат) могут вызывать гиперактивность детей. Случаи гиперактивности могут завершаться локальными поражениями мозга (инсульт). Однако, проблема окраски пищи как с целью ее привлекательности, так и биомедицинского применения, остается актуальной и в настоящее время. Не санкционированное введение добавок, улучшающих внешний вид и маркетинговую стоимость продуктов питания, получило очень широкое распространение и требует обязательного регламентирования органами госнадзора.

5. Консерванты включают антиоксиданты и антимикробные агенты. Антиоксиданты подавляют развитие изменений цвета, питательной ценности и формы продуктов путем подавления перекисного окисления липидов мембран пищевых продуктов, а также свободных жирных кислот. Антимикробные агенты подавляют рост микроорганизмов, дрожжей, продукты жизнедеятельности которых вызывают интоксикации или развитие инфекционного процесса, а также изменяют физико-химические свойства продуктов питания. Химическим консервантам противостоят методы сохранения пищи при низких температурах или использования метода облучения пищи. Однако технические средства пока проигрывают химическим из-за дороговизны и радиофобии людей.

5.1. К антиоксидантным пищевым добавкам относят аскорбиновую кислоту, пальмитиновый эфир аскорбиновой кислоты, токоферолы, бутилированный гидроксианизол (ВНА) и бутилированный гидрокситолуен (ВНТ), этоксикин, пропиловый эфир галловой кислоты и t-бутилгидрохинон

(ТВНҚ). Широко используемые антимикробные агенты (нитриты, сульфиты) также обладают антиоксидантными свойствами. На протяжении многих лет ВНА и ВНТ считаются потенциально опасными веществами. Оба относятся к жирорастворимым антиоксидантам и способны увеличивать в плазме крови активность некоторых ферментов печени. Антиоксиданты обеспечивают защиту от некоторых электрофильных молекул, которые могут связываться с ДНК и оказывать мутагенное действие и индуцировать опухолевый рост. Введение ВНА в больших дозах (2% от диеты) вызывает гиперплазию клеток, папилломы и малигнизацию клеток в желудке некоторых животных. В то же время ВНА и ВНТ обеспечивают защиту клеток печени от действия канцерогена – диэтилнитрозомочевина.

5.2. Антимикробные агенты (нитриты и сульфиты). Нитриты подавляют рост *Clostridium botulinum* и тем самым уменьшают риск ботулизма. Нитриты взаимодействуют с первичными аминами и амидами с образованием соответствующих N-нитрозо дериватов. Многие, но не все N-нитрозо соединения являются канцерогенами. Аскорбиновая кислота и другие восстанавливающие агенты подавляют эти реакции нитритов, особенно в кислой среде желудка. Некоторые нитрозамины возникают в процессе приготовления пищи, но основная масса нитрозаминов образуется в желудке. Неканцерогенные токсические эффекты нитритов проявляются при их высокой концентрации. У людей, употребляющих долго относительно большие количества нитритов, развивается метгемоглобинемия.

Диоксид серы и его соли используются для предупреждения развития коричневой окраски продуктов питания, для отбеливания, антимикробного действия широкого спектра и в качестве антиоксидантов. Сульфиты весьма реактивны, в связи, с чем допускается только низкое их содержание в продуктах питания. Сульфиты способны вызывать астму у чувствительных индивидуумов. Около 20 смертных случаев связаны с идиосинкразией людей к нитритам (особая чувствительность к напиткам, содержащим сульфиты). Примерно 1-2% больных бронхиальной астмой проявляют повышенную чувствительность к сульфитам. Патогенез сульфит-индуцированной астмы пока не ясен. Возможна патогенетическая роль IgE-опосредованных реакций.

Токсичные субстанции пищи впервые были суммированы в списке «Substances Generally Recognized as Safe» - GRAS-субстанции в 60-х годах прошлого века. Он постоянно пополняется и выполняет важную роль в обеспечении безопасности питания людей и животных.

Давно замечено, что малокалорийное питание продлевает жизнь многих организмов — от одноклеточных до приматов; так, крысы, потребляющие на 30—50% меньше калорий, чем обычно, живут не три года, а четыре. Механизм явления пока не вполне ясен, хотя известно, что происходит некоторое общее изменение метаболизма, при котором снижается образование свободных радикалов (многие ученые возлагают вину за старение именно на них). Кроме того, падает концентрация глюкозы и инсулина в крови, что говорит об участии в этих процессах нейроэндокринной системы. Не исключе-

но, что умеренное голодание действует и как слабый стресс, который мобилизует скрытые резервы организма.

Американские микробиологи работали с дрожжами, длительность жизни которых определяется количеством их возможных делений. Оказалось, что в среде с пониженным содержанием питательных веществ число поколений у них возрастает на 30%. При этом микроорганизмы значительно увеличивают интенсивность дыхания, и это ключевой момент, поскольку дрожжи с дефектным геном белка, задействованного в работе дыхательной цепи, не становятся долгожителями.

Нужно учесть, что дрожжи получают энергию двумя способами — дыханием и ферментацией. Когда глюкозы в среде достаточно, гены, контролирующие дыхание, молчат и сбраживание глюкозы в этанол идет анаэробно, то есть без участия кислорода. Если же глюкоза в дефиците, включается дыхание — значительно более эффективный процесс добывания энергии.

А как же отрицательное действие свободных радикалов? Ведь они в большой степени образуются именно в митохондриях, когда там идет окисление субстратов и образование АТФ. Выяснили, что переключением режимов (с брожения на дыхание) управляет ген *SIR2*, продукт которого деацетилирует гистоны — белки, участвующие в упаковке ДНК в хромосоме и потому влияющие на активность многих генов. Видимо, *SIR2* одновременно с дыханием включает и механизмы защиты, обеспечивающие нейтрализацию радикалов и репарацию ДНК. У животных таких альтернативных путей производства энергии нет, но принципы перестройки метаболизма у них могут быть сходными с дрожжевыми; уже показано, что на продолжительность жизни нематоды *C.elegans* влияет тот же ген *SIR2*.

Пищевые контаминанты включают минералы и тяжелые металлы, микотоксины, токсины рыб шельфа, пестициды и органические вещества окружающей среды.

1. Минералы и тяжелые металлы. Их присутствие в продуктах питания зачастую определяет потенциальную токсичность пищи. Растительные пищевые продукты являются первичным источником минералов для людей и животных, поэтому следует учитывать региональные, возрастные и техногенные особенности минерального обмена растений, предназначенных для питания.

1.1. Мышьяк широко представлен в виде неорганических и органических соединений (III, V) в окружающей среде. Уровень содержания мышьяка в пище ниже 0,25 мг/кг. Мясо, птица и рыба являются основными источниками мышьяка. Диета без морепродуктов обеспечивает поступление до 0,04 мг мышьяка в день, а усредненная диета — 0,19 мг мышьяка в день. Метилированные соединения мышьяка менее токсичны, чем его неорганические соли. У людей, работающих на плавильных производствах, более 100 лет тому назад описаны опухолевый эффект мышьяка. Доказано, что один мышьяк не вызывает малигнизацию, необходимо присутствие коканцерогена.

1.2. Ртуть содержится в пищевых продуктах, за исключением рыбы, в концентрации ниже 50 нг/г. Рыбы содержат от 10 до 1500 нг/г в форме метил-

ртути. Описаны ртутные отравления людей, которые питались хлебом из обратного алкил-ртутью зерна пшеницы. Хронические отравления малыми концентрациями ртути гораздо труднее диагностировать. Маркетинговый лимит для ртути 0,4-1,0 мг/кг рыбы установлен в США, Канаде, Финляндии, Швеции и Японии.

1.3. Кадмий – высокотоксичный элемент, который аккумулируется в биологических объектах и характеризуется длительным периодом полувыведения. Хроническое воздействие низких доз кадмия ведет к поражению почек. Почечная ткань – ткань-мишень для кадмия, где его период полужизни составляет 30 лет. Кадмий поступает в организм с пищей. Растениями кадмий аккумулируется из почв, обогащенных минеральными удобрениями с примесью кадмия. Пшеница, овощи и фрукты, выращенные на почвах удобренных суперфосфатами, содержат намного больше кадмия, чем полученные на неудобренных землях. Загрязнение атмосферы кадмием ведет также к накоплению этого элемента в пищевых продуктах. Это особенно ярко проявляется на полях в районе аэропортов и авиационных военных баз. Ежедневный прием кадмия не должен превышать 25-60 мкг. Кадмий аккумулируется в почках, печени, легких и поджелудочной железе. Почечная ткань наиболее чувствительна к хроническому воздействию малыми дозами кадмия. Интоксикация кадмием сопровождается развитием дисфункции почек, гипертонии, повреждения печени, легких, репродуктивных органов и костей. В 1955 году в Японии описано заболевание «ouch-ouch» (ой-ой), связанное с промышленным загрязнением пищи и воды кадмием. Отравление описано в постменопаузальном периоде жизни женщин, которые применяли низкокальциевую и низкобелковую диеты. Основными симптомами были боли в костях, люмбаго и утиная походка. В развитии заболевания важное место занимали остеомалация, остеопороз, атрофия почек и ее дегенерация. Заболевание вызывается сочетанием низкого потребления кальция, мобилизацией кальция из костей во время беременности и кадмий-индуцированной кальцийурией.

1.4. Нитраты, нитриты, нитрозамины. Нитраты являются нормальными метаболитами любого живого организма и в связи с этим широко распространены в природе. При потреблении в повышенном количестве нитраты в пищеварительном тракте частично восстанавливаются до нитритов. Механизм токсического действия нитритов в организме заключается в их взаимодействии с гемоглобином крови и в образовании метгемоглобина (1 мг нитрита натрия может перевести в метгемоглобин 2 г гемоглобина). Токсичность нитритов зависит от активности метгемоглобинредуктазы, которая катализирует превращение метгемоглобина в гемоглобин, способный транспортировать кислород. Нитраты индуцируют развитие хронического полигиповитаминоза. Допустимая суточная доза нитрита не превышает 0,2 мг/кг массы тела. Острая интоксикация отмечается при однократной дозе 200-300 мг, летальный исход при 300-2500 мг. Предельно допустимая доза по воде 45 мг/л.

Из нитратов в присутствии различных аминов могут образовываться N-нитрозамины, 80% из которых обладают канцерогенными свойствами. Нитрозамины могут образовываться в окружающей среде. С пищей человек ежедневно получает 1 мкг нитрозосоединений, с питьевой водой – 0,01 мкг, с вдыхаемым воздухом – 0,3 мкг. Помимо растений, источником нитратов и нитритов для человека являются мясные продукты, а также колбасы, рыба, сыры, в которые добавляют нитрит натрия или калия в качестве пищевой добавки (как консервант или для сохранения привычной окраски мясных продуктов). Сохранение окраски связано с тем, что NO-миоглобин сохраняет красную окраску даже после термической обработки.

2. **Пестициды** подразделяются на фунгициды, гербициды, инсектициды и родентициды. По химическому строению они делятся на органохлорины, органофосфаты, пиретрины и карбаматы. Пестициды – токсины для живых организмов, включая человека. Пестициды целенаправленно вводятся в окружающую среду для подавления роста и жизнедеятельности грибов, растений, насекомых, грызунов, что в конечном итоге загрязняет пищу, и через нее (а также воздух, воду и прямой контакт) воздействует негативно на человека и животных.

Пестициды применяют на территориях, занятых нежелательными вредителями, поскольку невозможно оказать специфическое воздействие на конкретный организм вредителя. Большинство пестицидов нестабильно в окружающей среде, что позволяет использовать относительно высокие локальные концентрации действующих субстанции при высокой вероятности нахождения вредителя. Локальное применение пестицидов – основной и высокоэффективный принцип их использования. Напротив, органохлориновые инсектициды (ДДТ – дихлордифенилтрихлорэтан) устойчивы и персистируют в окружающей среде длительное время. Их локальное применение мало эффективно или даже вредно для полезных видов растений.

ДДТ сыграл важнейшую роль в борьбе с малярией, за что в 1948 году Пауль Мюллер был удостоен Нобелевской премии. Однако благодаря своей стойкости и летучести (период обращения вокруг земли около месяца) ДДТ быстро распространился по всей планете и был обнаружен в жировом слое пингвинов и в грудном молоке женщин. Это и привело к запрещению его применения.

Избирательная токсичность пестицидов определяется токсикокинетикой и токсикодинамикой действующих субстанций (аналогично для лекарств – фармакокинетика и фармакодинамика). Токсичность пестицидов для человека связана с присутствием в его организме клеток-мишеней, аналогичных таковым у вредителей, подлежащих уничтожению. Селективная токсичность связана с различиями в скоростях метаболических путей у человека и вредителей. Более высокий метаболизм уменьшает выраженность токсического действия пестицида. Если скорость метаболизма достаточно высока, то трудно ожидать от пестицида эффективного цитостатического эффекта. Гидролиз органофосфорных инсектицидов намного быстрее у млекопитающих по

сравнению с насекомыми, что и обеспечивает относительную резистентность теплокровных к этим ядам.

Такая резистентность определяет накопление токсических веществ в различных объектах окружающей среды за счет их замедленного распада. Кроме того, способные к биоаккумуляции пестициды, как правило, жирорастворимы, что замедляет их выделение из организма. Явление биоаккумуляции затрагивает пищевые цепи и ведет к накоплению пестицидов в высших организмах.

Органофосфаты и карбаматы убивают насекомых, благодаря подавлению активности ацетилхолинэстеразы, важного для нервной системы фермента, который расщепляет нейротрансмиттер – ацетилхолин. У человека и животных также присутствует эта ферментативная система, ингибирование которой лежит в основе побочного действия инсектицидов на организм человека. Основное различие между органофосфатными и карбаматными пестицидами заключается в скорости ферментативного гидролиза субстанций с освобождением фосфорильной или карбамоильной групп. Этап гидролиза для ацетилхолина составляет миллисекунды, карбаматов – секунды-минуты, для органофосфатов – часы-сутки. Поэтому отравление карбаматами идет по механизму обратимого ингибирования, органофосфатами – по механизму необратимого ингибирования (хотя оба вещества работают как конкурентные ингибиторы).

При длительном поступлении в организм пестициды аккумулируются преимущественно в нервной и жировой ткани. Хроническая нейротоксичность пестицидов является ведущим механизмом пролонгированного их действия. Так хроническое поступление алкилированной ртути сопровождается тремором, дискоординацией, параличами и другими симптомами поражения ЦНС. Описаны отравления с симптомами поражения нервной системы при использовании фунгицидов на основе метилртути. Пестициды на основе органофосфорных соединений оказывают отсроченный нейротоксический эффект, связанный с нарушением регенерации микротрубочек нейронов.

Нейротоксическое действие пестицидов приводит к изменению поведенческих реакций. Часто отмечают снижение способности к обучению, плохую память, гиперактивность, агрессивность, нарушение тормозных процессов в ЦНС.

При исследовании многих пестицидов найдена их мутагенная активность. Механизм этого эффекта связан с прямым действием действующего начала пестицида на ДНК (алкилирование, поперечные сшивки, интеркаляция и пр.). Пестициды обладают как прямым мутагенным эффектом, так и опосредованным через продукты собственного метаболизма. Считают, что мутагенез пестицидов связан с возможным их канцерогенным действием.

Органохлориновые пестициды вызывают развитие экспериментальных опухолей. Нитроанилиновые гербициды способны индуцировать химический канцерогенез за счет нитрозаминов. Этилен-бистиокарбаматные фунгициды способны вызывать опухолевую трансформацию клеток за счет освобождения этилен-тиомочевина. Ряд других пестицидов (мирекс, аминотриазол,

даминозид) демонстрируют при испытаниях признаки канцерогенного действия.

Эмбриональные ткани чувствительны к действию пестицидов. Хорошо известно тератогенное действие мирекса, кепона, ДДТ и некоторых фосфорорганических пестицидов. Тератогенное действие пестицидов заключается в поражении процессов нормального роста, дифференцировки и развития, дефектах развития нервной системы, проявлениях врожденных нарушений обмена веществ, скелета, кожи и висцеральных органов.

Интенсивное воздействие пестицидов вызывает серьезные нарушения репродуктивной функции мужчин и женщин (снижение либидо, образования половых клеток, выкидыши).

Пестициды способны индуцировать повышение активности некоторых ферментов у многих биологических объектов. Чаще всего речь идет о цитохром Р450—системе метаболизма чужеродных веществ и процессах конъюгации метаболитов (монооксигеназы и трансферазы). Биохимические изменения сопряжены обычно с пролиферацией эндоплазматического ретикулума. Это проявление действия детоксицирующих механизмов.

Общее воздействие пестицидами осуществляется через воздух, воду, пищу или при прямом контакте. Наиболее опасным и скрытым является поступление пестицидов с пищей. Существуют специальные методики выявления риска канцерогенеза, сердечно-сосудистых заболеваний у людей, связанных с использованием пестицидов.

Автоматизированный мониторинг пестицидов был введен в 1986 году. При мониторинге определяются остаточные количества 154 пестицидов, относящиеся к 45 группам в 262 видах пищевых продуктов, принадлежащих к 23 классам. Результаты мониторинга последних лет показывают возрастание общего количества пестицидов в продуктах растительного и животного происхождения.

3. Синтетические органические соединения в окружающей среде.

Наряду с пестицидами во внешней среде содержатся определяемые количества иных органических соединений, способных загрязнять пищу: диоксины, полиароматические углеводороды, модифицированные бифенильные соединения.

3.1. Диоксины являются побочными продуктами производства пластмасс, пестицидов, бумаги, дефолиантов, а также находятся в составе отходов металлургической, деревообрабатывающей и целлюлозно-бумажной промышленности. Группа диоксинов объединяет сотни веществ, каждое из которых содержит специфическую гетероциклическую структуру с атомами галогенов в качестве заместителей (например, 2,3,7,8-тетрахлордибензо-парадиоксин ТХДД). ТХДД по токсическому действию превосходит цианиды, стрихнин, зоман, зарин, VX-газ. ТХДД выбран за эталон онкотоксичности, отличается высокой стабильностью, не поддается гидролизу и окислению, устойчив к высокой температуре, действию кислот, щелочей, не является горючим материалом, растворим в органических растворителях. Все диоксины относятся высокотоксичным веществам, обладающим мутагенными, канце-

рогенными и тератогенными свойствами. Для диоксинов нет норм ПДК, они токсичны в любой дозировке. Действие диоксинов потенцируют радиация, свинец, кадмий, ртуть, нитраты, хлорфенолы, соединения серы (II). В организм человека диоксины попадают, главным образом, с пищей (животные жиры, мясо, молочные продукты, рыба).

3.2. Полициклические ароматические углеводороды насчитывают более 200 представителей: 3,4-бенз(а)пирен, холатрен, перилен, дибенз(а)пирен. Все они канцерогенные вещества. К малотоксичным представителям этой группы относят антрацен, фенантрен, пирен, флуорантен. Они образуются в процессах сгорания нефтепродуктов, угля, дерева, мусора, пищи, табака. В пищевом сырье, полученном из экологически чистых растений, концентрация бенз(а)пирена 0,03-1,0 мкг/кг. Термическая обработка увеличивает его содержание в 50-100 раз. Полимерные упаковочные материалы могут играть роль загрязнителей пищевых продуктов: жир молока экстрагирует до 95% бенз(а)пирена из парафинобумажных пакетов или стаканчиков. С пищей взрослый человек получает 0,006 мг бенз(а)пирена в год. В интенсивно загрязненных районах эта доза возрастает в 5 и более раз.

4. Природные токсины некоторых продуктов питания.

В природных пищевых продуктах могут присутствовать авитамины, растительные фенолы, эстрогены, галлюциногены и другие вещества, наличие которых вредно для человека.

4.1. Ингибиторы протеиназ могут быть в составе бобовых, арахиса, картофеля и др. Ингибитор трипсина выделяют из сои. Цыплята, крысы и мыши, питающиеся соевым кормом, хуже растут, у них обнаружена гиперсекреция ферментов поджелудочной железой, нарушено образование и использование энергии. Возможно развитие аденомы и аденокарциномы поджелудочной железы.

4.2. Растительные белки, которые могут вызывать агглютинацию эритроцитов, называют «фитогемагглютинин», «фитаагглютинины» и «лектины». При поступлении растительных агглютининов в организм находят инактивацию пепсина и других протеолитических ферментов. Фитогемагглютинин используется в лабораторной практике как индуктор бласттрансформации.

4.3. Аминонитрилы

Растения (*Lathyrus sativus*, *L. cicera*, *L. clymenum*) содержат химические вещества, способные вызывать заболевания нервной системы у людей, крупного рогатого скота и лошадей. Нейролатиризм характеризуется прогрессирующей мышечной слабостью, параличами конечностей и может заканчиваться смертельным исходом. Токсическими веществами, вызывающими данное заболевание, являются диаминобутират, диаминопропионат, оксалиламиноаланин и В-цианаланин. У домашних птиц развивается остеолатиризм (проявления поражения соединительной ткани и костей).

4.4. Пиролизидиновые алкалоиды содержатся в 150 наиболее распространенных лекарственных растениях (зверобой, мать и мачеха, огуречник и др.). Водные и спиртовые экстракты их опасны, поскольку пиролизидиновые

алкалоиды способны вызывать веноокклюзионные заболевания и цирротические печени. Имеются данные о роли таких алкалоидов в канцерогенезе.

4.5. Гоитрогены

К гоитрогенам (веществам, ведущим к изменению функции щитовидной железы, гоитр - зоб) относят растения вида *Brassica* (капуста, цветная капуста, бракколи, кольраби), содержащие синигрин (аллилтиогликозид), глюкобрассицин (3-индолилметилтиогликозид), прогоитрин (2-гидрокси-3-бутенилтиогликозид), глюконапин (3-бутенилтиогликозид).

4.6. Аллергены

Пищевые антигены за счет взаимодействий с тучными клетками, циркулирующими базофилами, антиген-специфичными IgE могут привести к гиперчувствительности. Пищевые продукты (арахис, орехи, яйца, молоко, соя, рыба и другие морепродукты, бананы и цыплята) способны вызывать аллергическую реакцию немедленного типа у детей. Основные симптомы: атопическая экзема, астма и риниты.

4.7. Оксалаты

Оксалаты содержатся в овощах. Они представлены в растениях в виде растворимых калиевых и натриевых солей, или нерастворимых кальциевых солей. Надземная часть растений содержит много оксалатов. Нерастворимые кристаллы оксалата кальция легко обнаруживаются при микроскопии листьев растений. В растительной пище содержится 0,3 до 2,0% оксалатов на свежую ткань. Случаи острого отравления связаны с поражением пищеварительного тракта и ЦНС. При хроническом поступлении оксалатов возможно образование камней в мочевыводящих путях.

4.8. Фитаты (фосфатные производные миоинозитола) широко представлены в растительном мире. Фитаты пищи нарушают функционирование ряда микроэлементов, включая цинк. На первое место выходит картина дефицита цинка.

4.9. Выделяют группу природных (выполняют роль фитогормонов - ауксины, гибберрелины, цитокинины, абсциссовая кислота, эндогенный этилен и др.) и синтетических (производные арил- или арилоксиалифатических карбоновых кислот, индола, пиримидина, пиридазина, пирадоло) регуляторов роста растений. Синтетические регуляторы роста растений, в отличие от природных, оказывают негативное влияние на организм человека как ксенобиотики.

Экзотические заболевания связаны с потреблением определенных орехов (сусад), стрессовых метаболитов растений (фитоалексины), вазоактивных аминов и др.

Генетически модифицированные продукты питания

В начале 90-х годов 20 века появились первые сообщения о генетически модифицированных (трансгенных) продуктах питания. Их появление связано с развитием технологий рекомбинантных ДНК, позволивших получить новые растения, отличающиеся устойчивостью к температурным перепадам, гербицидам, болезням и паразитам, обладающие более высокой уро-

жайностью, сохранностью плодов и пр. В развитых странах в настоящее время насчитывается более 150 генетически измененных продуктов. Имеется отчетливая тенденция к более широкому распространению трансгенных растений, устойчивых к вредителям, к инфекционным болезням и гербицидам. Среди трансгенных растений лидирующие позиции занимает генетически измененная соя, устойчивая к гербицидам. Первые комплекты разрешительных документов были получены на ферментативные препараты, полученные из генетически модифицированных микроорганизмов: α -амилаза из *B. stearothermophilus*, экспрессированная в *B. subtilis*; α -амилаза *B. megaterium*, экспрессированная в *B. subtilis*; химозин А, полученный из штамма *E. coli* K-12, содержащего ген телячьего прохимозина А (для изготовления сыров). В Германии получены трансгенные пектиназы, необходимые для производства соков и вин. Технологии рекомбинантных ДНК нашли применение в ветеринарии путем создания трансгенных животных с новыми свойствами. В 30-х годах прошлого века было показано, что введение бычьего соматотропина (БСТ) существенно повышает удои коров. Долгое время получение достаточных количеств БСТ казалось невыполнимой задачей. С помощью технологии рекомбинантных ДНК ген БСТ был клонирован в *E. coli*, синтезированный рекомбинантный БСТ выделен из бактериальных клеток и очищен. Как и ожидалось, удои у коров, которым был введен рекомбинантный БСТ, увеличилась на 25-30%. Интересно, что рекомбинантный БСТ был лицензирован в США для применения в молочной промышленности в 1994 году. Однако во многих странах действует запрет на продажу молока от коров, получающих рекомбинантный БСТ. Борьба между внедрением продуктов трансгенных живых объектов и запретом на их использование приобрела достаточно жесткий характер. Включение пищевых продуктов, полученных на основе технологии рекомбинантных ДНК, в число товаров, разрешенных к употреблению, проходит чрезвычайно осторожно. Поучительную роль играют события с получением рекомбинантного триптофана.

В течение 1989-1990 гг. в США отмечалось резкое увеличение встречаемости синдрома эозинофилии-миалгии (СЭМ). Это заболевание характеризуется изнурительными мышечными болями и может закончиться летальным исходом в результате спазма дыхательных путей. Большинство пациентов с СЭМ употребляли в качестве пищевой добавки аминокислоту триптофан в больших количествах. Каждый раз, когда пытались установить происхождение триптофана, выходили на одну и ту же химическую компанию. Обнаруживаемая корреляция между потреблением триптофана и развитием СЭМ удивляла, поскольку до этого не было обнаружено никаких негативных последствий применения триптофана в качестве пищевой добавки. В ходе дальнейших изысканий обнаружилось, что все партии «некачественного» триптофана были получены с помощью штамма генетически трансформированных бактерий, обеспечивающих сверхпродукцию триптофана. Компания сочла, что этот штамм идентичен предыдущему и поэтому не стала проводить дополнительные тесты на безопасность продукта. Но одна из стадий очистки триптофана, как считалось – несущественная, изменилась, хотя все

контрольные тесты на качество очистки конечного продукта остались прежними. При дальнейших исследованиях оказалось, что новый рекомбинантный триптофан содержал некоторые метаболиты, способные вызывать симптомы СЭМ. В результате рекомбинантный триптофан был запрещен в США для использования. Следовательно, биологическая идентичность между исходным штаммом и его генетически модифицированным двойником не должна упускаться из виду.

К 1982 г. стало ясно, что следует иметь правила проведения открытого тестирования в полевых условиях организмов, полученных с помощью методов генетической инженерии, с тем, чтобы иметь возможность контролировать их высвобождение в окружающую среду. В настоящее время считают, что генетически измененные микроорганизмы и растения не дадут неблагоприятных экологических результатов. Использование трансгенных животных требует более осторожных подходов.

Безопасность генетически модифицированных продуктов питания требует энергичных организационных и правовых решений. Регламентация продажи генетически измененных продуктов питания становится необходимым условием использования достижений технологий рекомбинантных ДНК. Правила, регулирующие безопасность, представлены в главе 7.

ГЛАВА 6

ВЛИЯНИЕ РАДИОАКТИВНЫХ КСЕНОБИОТИКОВ НА БИОСФЕРУ

Чем больше человечество проникало в глубь атома, чем больше овладевало энергией атомного ядра, тем грандиознее становились реальные плоды этого освоения для судеб цивилизации и в то же время тем зловеще вырисовывались контуры атомного джина. Энергия расщепленного атома открыла человечеству реальную перспективу неограниченного прогресса и поставила под вопрос само существование жизни на Земле.

Широкие масштабы мирного использования атомной энергии в ряде областей — энергетике, медицине, промышленности, исследовании космоса, а также сохраняющаяся угроза военного конфликта с применением ядерного оружия представляют потенциальную опасность для нынешнего и будущего поколений. Взрывы атомных бомб над Хиросимой и Нагасаки ознаменовали появление призрака атомной гибели людей нашей планеты.

За счет испытаний ядерного оружия пиковое значение индивидуальной дозы облучения населения достигло в 1963 г. В 1962 году масштабы ядерных испытаний в атмосфере были максимальными (70 взрывов суммарной мощностью около 200 Мт). Уже через год во всем мире резко повысилось содержание радиопродуктов ядерного распада в продуктах питания. В результате в мышечной и костной тканях человека и животных оно возросло в 4—8 раз, а в некоторых районах — более чем в 100 раз.

Очевидна и необходимость защиты человека от воздействия ионизирующих излучений при ликвидации последствий аварии на АЭС. Авария на Чернобыльской АЭС с небывалой остротой обнаружила опасности, связанные с мирным использованием атомной энергии. Так, по состоянию на август

1986 г. в результате аварии на Чернобыльской АЭС радиоактивному загрязнению подверглась большая часть сельскохозяйственных угодий внутри 30-километровой зоны и примерно 2 млн. га за ее пределами. Накопление радионуклидов в почве и лесной подстилке будет оказывать длительное и интенсивное воздействие на уцелевших животных, а также активно подавлять прорастание семян и рост молодых растений. В связи с аварией на Чернобыльской АЭС произошло значительное увеличение радионуклидов в продуктах питания. Источники загрязнения окружающей среды радионуклидами:

- испытания ядерного оружия;
- выбросы радиоактивных веществ предприятиями ядерной энергетики в атмосферу (АЭС, радиохимические заводы);
- предприятия ядерного топливного цикла (добыча, переработка уранового сырья);
- сбросы отходов атомных заводов в водоемы;
- хранение и захоронение радиоактивных отходов. Причины загрязнения: нарушения технологического процесса, ненадежность атомных установок, нарушения техники безопасности, пренебрежительное отношение к очистным сооружениям и правилам захоронения отходов и хранения радиоактивных веществ.

В сравнительно ранние сроки после ядерного взрыва или аварии на атомных реакторах наибольшую опасность для человека представляют: ^{131}I , ^{89}Sr , ^{106}Ru и другие радионуклиды, относительно быстро распадающиеся. В более отдаленные сроки активно воздействуют долгоживущие и хорошо растворимые в жидкостях организма ^{90}Sr и ^{137}Cs . Именно комбинированное воздействие этих двух радионуклидов определяет характер поражения людей, находящихся на радиоактивно загрязненной территории. Радионуклиды реакторного происхождения характеризуются высокой биологической доступностью и токсичностью. В случае разрушения атомного реактора загрязнение внешней среды носит стойкий характер вследствие высокого содержания в ней долгоживущих радионуклидов. Радиоактивные продукты, образующиеся при ядерных взрывах, и реакторные продукты, поступившие во внешнюю среду, становятся источниками длительного (дистанционного, контактного) внешнего, а при поступлении в организм, внутреннего облучения.

В условиях пребывания на радиоактивно зараженной местности следует ожидать длительного облучения. В таких ситуациях наряду с внешним облучением радионуклиды могут поступать в организм ингаляционно (в период выпадения и вторичного пылеобразования) и перорально (при потреблении загрязненной воды и пищи). Основное значение имеет пищевой путь поступления радионуклидов, особенно цезия и стронция.

Радионуклиды загрязняют атмосферный воздух, водоёмы, почву, продукты растительного и животного происхождения. Эти продукты, а также дары природы, используемые в пищу (грибы, ягоды, лекарственные растения, дичь), являются переносчиками радионуклидов в организм человека.

Большую опасность представляет загрязнение моря радионуклидами. Морская среда служит мусорным ящиком не только потому, что туда сбрасываются отходы атомных заводов, но и потому, что реки несут в них загрязненные воды, использованные для охлаждения реакторов и при производстве радиоактивных веществ. Жидкие отходы, обогащенные радионуклидами, могут поступать в открытую гидрографическую сеть, воды которой применяются для технологического водоснабжения, рыбозаводства, водопоя скота, орошения и т.п. В результате радионуклиды попадают в продукты питания. Поведение радионуклидов в водоеме зависит от физико-химических свойств воды и ее состава. Так, слабая минерализация воды способствует более высокому накоплению радионуклидов гидробионтами, поэтому рыбы пресноводных водоемов накапливают их в десятки и сотни раз больше.

Грозная ситуация создается при авариях на АЭС и нарушениях правил радиационной безопасности. Так, неисправность трубопроводов на одном из заводов по регенерации ядерного топлива в Англии (1975 г.) привела к значительному увеличению содержания ^{137}Cs в море. В результате содержание этого радионуклида в промысловых рыбах значительно увеличилось.

Другой пример. Воды, сбрасываемые АЭС в Хэнворе (США), считались вначале совершенно безопасными. Однако позднее выяснилось, что в соседних водоемах в 2000 раз повысилась радиоактивность планктона, а радиоактивность уток, питавшихся планктоном, возросла в 40 000 раз; рыбы же стали в 150 000 раз радиоактивнее вод, сбрасываемых АЭС. Ласточки, ловившие насекомых, личинки которых развивались в воде, обнаруживали радиоактивность в 500 000 раз более высокую, чем у вод самой станции. В желтке яиц водоплавающих птиц радиоактивность повысилась в миллион раз.

При радиоактивном загрязнении сельскохозяйственное производство не только является одной из наиболее уязвимых отраслей народного хозяйства, но и оказывает большое влияние на формирование радиационной обстановки. Поэтому потребление сельскохозяйственной продукции надо учитывать при оценке суммарной поглощенной дозы облучения населения, проживающего на территориях, прилегающих к АЭС и другим предприятиям ядерного топливного цикла.

Уровень загрязнения продуктов питания зависит от интенсивности радиоактивных выпадений, их биологической доступности и почвенно-климатических условий, определяющих миграцию радионуклидов. В растения радионуклиды поступают вследствие непосредственного загрязнения (воздух, дожди, снег, ветер) и из почвы.

Уровень задержки радиоактивных выпадений растительным покровом определяется их физическими свойствами и видом растений. По степени задерживания радионуклидов растения могут быть расположены в ряд: капуста — свекла — картофель — пшеница. Дальнейшая судьба задержанных частиц радионуклидов зависит от их растворимости и скорости удаления под действием дождя и других процессов.

Растения поглощают из почвы только те радионуклиды, которые растворяются в воде. Интенсивность поступления радионуклидов в растения обусловлена типом почвы. Наименьший переход наблюдается в регионах, где преобладают черноземные почвы, а наибольший — в регионах с торфяноболотистыми почвами. Высокий коэффициент перехода радионуклидов в растениях характерен также для песчаных почв.

В организм животных радионуклиды в основном поступают с загрязненными кормами и водой. Накопление радионуклидов в организме сельскохозяйственных животных и переход их в мясо, молоко и продукты их переработки зависят от физико-химических свойств радионуклидов, видовых и возрастных особенностей животных и их функционального состояния.

Загрязнение радионуклидами пищевых продуктов происходит не только при их получении, но и в процессе переработки, транспортировки, хранения и реализации населению.

Основные пищевые цепи миграции радионуклидов:

атмосфера — почва — растения — человек;
атмосфера — почва — растения — животные — человек;
атмосфера — водоемы — питьевая вода — человек;
атмосфера — водоемы — гидробионты — рыба — человек;
сточные воды — почва — растения — животные — человек;
сточные воды — гидробионты — рыба — человек.

Таким образом, радионуклиды двигаются из окружающей среды по пищевым цепям в организм человека. Живые организмы концентрируют радиоактивные элементы, причем их распределение в тканях неравномерно. Еще 10 лет назад русский радиобиолог Э.М. Сороко (1993) показал, что если уровень фонового облучения принято считать за единицу, то мышцы рыбы концентрируют 200 ед., кости — 300 ед., а печень — 300 тыс. ед.

Свойства радионуклидов, поступающих из внешней среды в пищевые продукты:

- они обладают определенными общими физическими свойствами, которые увеличивают их потенциальную опасность для человека;
- вызывают устойчивое загрязнение окружающей среды;
- способны накапливаться в пищевых продуктах;
- распространяются в природной среде далеко за пределы своего первоначального местонахождения (ветер, дождь, снег, реки);
- они особенно опасны для здоровья человека при различном сочетании с продуктами обмена.

Воздействия радионуклидов на организм человека:

1. Поступление радионуклидов в организм человека в незначительных количествах происходит: с водой (примерно 5%), с вдыхаемым воздухом, с пищевыми продуктами растительного и животного происхождения (70%). Возможно поступление радионуклидов и через кожу.

2. Суммарный итог действия того или иного вида радиации на организм зависит от многих факторов: заряда, скорости и энергии частиц, линейной плотности ионизации. При оценке поражающего действия разных видов ядерных излучений на организм необходимо учитывать не только дозу, но и глубину проникновения радиации в ткани организма. Характер и интенсивность радиационных поражений обусловлены видом излучения, его дозой и продолжительностью облучения.
3. Прямое воздействие лучевого излучения характеризуется повреждением биологических молекул, нарушением внутриклеточного обмена веществ и гибелью клеток. Непрямое действие лучевого излучения на биологические молекулы осуществляется образующимися свободными радикалами и перекисными соединениями. Эти вещества, являясь сильными окислителями, повреждают клетки.
4. Наиболее чувствительными к ионизирующей радиации являются органы и ткани с интенсивно делящимися клетками. К ним в первую очередь относятся органы системы кроветворения, пищеварительной системы (слизистая оболочка тонкой кишки, желудка) и половые железы. В этих органах клеткам отпущено меньше всего времени на восстановление. Таким образом, ионизирующая радиация вызывает серьезные повреждения состава крови и целостности кровеносных сосудов, вследствие чего снижается число лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов в крови. В результате возникают малокровие, кровоизлияния, кровотечения. Организм человека становится более восприимчивым к различным инфекционным заболеваниям.
5. Болезненные процессы, вызываемые ионизирующей радиацией, в зависимости от поражения могут проявляться в острой или хронической форме лучевой болезни. В аварийной ситуации возможно преимущественное воздействие ионизирующей радиации на отдельные области и органы организма. При таком неравномерном или частичном облучении клиника острой лучевой болезни возникает при продолжительном облучении относительно малыми дозами, превышающими предельно допустимые уровни.
6. Одна из характерных особенностей лучевых поражений состоит в том, что спустя весьма длительный срок после лучевого воздействия, в, казалось бы, полностью выздоровевшем организме возникают отдаленные последствия. К ним относятся: сокращение продолжительности жизни, высокая заболеваемость болезнями крови (лейкозы — рак крови), злокачественными опухолями щитовидной железы, легких, молочной железы и желудка, катарактами (помутнение хрусталика глаза), снижением плодовитости, расстройствами эмбрионального развития. Облучение организма беременной женщины оказывает сильное влияние на развитие плода: внутриутробная гибель его, выкидыши, разнообразные уродства развития.

Ввиду особой опасности для здоровья человека представляется целесообразным дать краткую биологическую характеристику долгоживущим радионуклидам, а именно ^{90}Sr и ^{137}Cs .

Радиоактивный ^{90}Sr . Стронций накапливается в зеленых растениях, в частности в злаковых, в их зерне, и с хлебопродуктами поступает в организм человека. Через сено — корм коров — он попадает в их ткани. Поэтому молоко — второй после хлеба путь поступления стронция в организм человека. Радиоактивный стронций попадает в водоемы, оттуда поглощается водорослями, затем по пищевой цепи накапливаются рачками и другими мелкими водными животными, а затем рыбой. Таким образом, рыба, особенно ее скелет, — третий распространенный канал поступления радиоактивного стронция в организм человека. Наконец, важным источником ^{90}Sr являются овощи и плоды. По отложению радиоактивного стронция в мышцах и органах сельскохозяйственных животных можно расположить в ряд: крупный рогатый скот — овцы — куры. У взрослых животных стронций в мягких тканях накапливается в большем количестве, чем у молодых. Наибольшее накопление ^{90}Sr отмечается в костях, печени, почках, легких, минимальное — в мышцах и особенно в сале.

Радиоактивный ^{137}Cs . Поступает в организм человека преимущественно с пищей растительного и животного происхождения. Источниками ^{137}Cs для человека могут быть хлеб, овощи, фрукты, мясо, рыба, молоко.

По степени накопления ^{137}Cs растения можно расположить в ряд: ячмень — просо — пшеница — гречиха — фасоль — овес — картофель — бобы. Радиоактивный цезий равномерно распределяется в тканях и органах человека, что приводит к относительно равномерному их облучению, однако большая его часть концентрируется в мышечной ткани — 80% и лишь 10% в костях.

Профилактика лучевых поражений

Проблема радиозащиты в условиях неуклонно растущего радиоактивного фона и возможных аварий на многочисленных ядерных установках чрезвычайно актуальна. В современных условиях, когда в реакторах АЭС и хранилищах радиоактивных отходов сконцентрированы значительные количества радиоактивных веществ (как делящихся, так и их осколков), возможно развитие ситуаций, при которых большие территории могут оказаться загрязненными долгоживущими радионуклидами, а это значит, именно ^{90}Sr и ^{137}Cs в значительной мере определяют радиационную опасность не только в ближайшие, но и в отдаленные годы. Поэтому огромное значение приобретает проведение рационального комплекса организационно-технических и санитарно-гигиенических мероприятий.

К числу мер профилактики лучевых поражений относятся:

а) надежность конструкции атомных реакторов на АЭС, исключая возможность возникновения аварийных ситуаций, правильная эксплуатация их, строгое соблюдение всех правил техники безопасности на АЭС и заводах по переработке ядерного топлива, в том числе радиационной безопасности сточных вод.

б) систематический контроль за радиационной обстановкой в окружающей среде (атмосферном воздухе, водоемах, почве, растениях, продуктах питания), постоянная информация населения об уровнях радиации.

в) проведение профилактических агротехнических мероприятий:

- окультуривание пастбищ;
- внесение в почву калийных удобрений (уменьшение содержания в почве обменного калия повышает поглощение растениями радиоактивного цезия);
- внесение углекислых солей для нейтрализации почвы;
- увеличение содержания глинистых минералов в почве;
- уменьшение в почве количества органических веществ;
- перепашка естественных лугов с последующим залуживанием;
- известкование почвы;
- перевод животных на стойловое содержание, увеличение в их рационе комбикормов и корнеплодов, исключение из их рациона трав первого укоса;
- увеличение в рационе животных доли грубых кормов.

г) радиометрический контроль продуктов питания. Уровни загрязнения радионуклидами продуктов питания в каждом конкретном случае определяются радиационной обстановкой, т.е. интенсивностью радиоактивных выпадений, почвенно-климатическими условиями, агротехническими мероприятиями и биологической доступностью радионуклидов, от которой зависит их миграция по пищевым цепям. Поэтому важное значение приобретает дозиметрический контроль за уровнями загрязнения пищевых продуктов и бракеража продовольствия, загрязненного выше установленных нормативных уровней. В связи с аварией на Чернобыльской АЭС были установлены нормативные уровни удельной активности ^{90}Sr и ^{137}Cs . Количество радионуклидов не должно превышать:

- картофель, не более: ^{137}Cs — 1200 Бк/кг, ^{90}Sr — 240 Бк/кг;
- овощи, бахчевые, не более: ^{137}Cs — 600 Бк/кг, ^{90}Sr — 240 Бк/кг;
- фрукты, ягоды, не более: ^{137}Cs — 200 Бк/кг, ^{90}Sr — 240 Бк/кг;
- грибы, не более: ^{137}Cs — 2500 Бк/кг, ^{90}Sr — 240 Бк/кг;
- зерно продовольственное (в том числе пшеница, рожь, рис, кукуруза и др.), не более: ^{137}Cs — 80 Бк/кг, ^{90}Sr — 140 Бк/кг;
- рыба, не более: ^{137}Cs — 160—320 Бк/кг, ^{90}Sr — 50—200 Бк/кг.

Именно на основании радиодозиметрических исследований решаются вопросы о возможности использования данной партии пищевых продуктов и об условиях ее реализации на общих основаниях, стремлением промышленной переработки, разбавления, изменения рецептуры и др. Пищевые продукты, удельная активность которых не превышает допустимые уровни, признаются пригодными для реализации на общих основаниях.

Во всех случаях загрязнения радионуклидами выше допустимого уровня определением дальнейшей судьбы этих пищевых продуктов занимается санитарно-эпидемиологическая служба. Временное исключение из потребления продуктов питания, загрязненных продуктами ядерного деления, приводит к существенному снижению их загрязненности в результате распада короткоживущих радионуклидов. В случаях, когда партия пищевых продуктов

признана негодной для питания людей, она по решению ветеринарного надзора не может быть направлена на корм животных или в техническую утилизацию. Если пищевые продукты подлежат захоронению, то это оформляется санитарно-эпидемиологической станцией с указанием места и срока захоронения специализированной организацией.

д) технологические способы обеззараживания пищевых продуктов, загрязненных радионуклидами. К числу этих способов относятся:

- промышленная переработка в другие продукты с применением очищающих технологий. Технологическая переработка пищевого сырья приводит к значительному снижению содержания радионуклидов, удаляемых с малоценными в пищевом отношении отходами;
- промышленная переработка в продукты с малым среднесуточным потреблением;
- использование загрязненного пищевого сырья в качестве малых добавок при изготовлении составных пищевых продуктов;
- переработка в продукты длительного хранения.

е) кулинарные способы обеззараживания пищевых продуктов, загрязненных радионуклидами. Различают способы первичной (холодной) и вторичной (тепловой) обработки продуктов. Первый этап — механическая очистка, второй этап — вымачивание продуктов в чистой воде (в течение 2—3 часов). Несомненно, что правильная кулинарная обработка пищевых продуктов позволяет уменьшить содержание радионуклидов в приготовленных блюдах.

Механическая очистка. Обработку загрязненных пищевых продуктов, прежде всего овощей и фруктов, необходимо начинать с очистки их поверхностей, так как именно в наружных слоях овощей и фруктов радионуклидов содержится больше, чем в мякоти. Перед мытьем некоторых овощей (капусты, лука репчатого, чеснока и др.) следует удалить верхние, наиболее загрязненные листья. Механическая обработка мяса состоит в удалении загрязненных участков соединительной ткани.

Все продукты должны быть тщательно промыты теплой, лучше всего проточной водой. В связи с тем, что на поверхности многих овощей и фруктов, находятся клейкие вещества, способные задерживать радионуклиды, целесообразно использовать щелочной раствор (например, с пищевой содой) для их растворения и удаления, необходимо обильное тщательное ополаскивание обработанных овощей чистой теплой водой.

Клубне- и корнеплоды, фрукты после мытья очищают от кожуры и затем повторно тщательно моют теплой водой. Особенно внимательно должна быть очищена поверхность овощей и фруктов, имеющая трещины, неровности, шероховатости. Яблоки и груши моют в проточной воде, затем удаляют завязь, сердцевину и плодоножку. Указанные способы механической очистки (мыть, снятие кожуры) позволяют удалить более 50% радиоактивных веществ, находящихся на поверхности и наружных слоях пищевых продуктов.

Второй этап холодной обработки пищевых продуктов — вымачивание их в чистой воде (в течение 2—3 часов). Данный способ особенно рекомен-

дуются для продуктов, наиболее подверженных сильному загрязнению радионуклидами (например, грибы свежие и сухие, ягоды, особенно лесные и т.п.). Так, вымачивание сухих польских грибов в течение 2 ч уменьшает радиоактивность ^{137}Cs на 81%, а белых грибов — на 98%. Мясо, и особенно пресноводную рыбу, нарезанное небольшими порциями, необходимо предварительно вымачивать в течение 1—2 ч в воде.

Тепловая обработка пищевых продуктов. Предпочтительным способом тепловой обработки продуктов и пищевого сырья в условиях повышенного загрязнения их радионуклидами является варка. Именно при отваривании значительная часть радионуклидов переходит в отвар. Так, из свеклы, капусты, гороха, щавеля, грибов в отвар переходит до 60, 80, 45, 50 и 80% ^{137}Cs соответственно. Отвары нецелесообразно использовать в пищу в условиях повышенной загрязненности продуктов радионуклидами. В этих случаях необходимо, поварив продукт в течение 5—10 мин, слить воду, а затем продолжить варку в новой порции воды, используя ее в пищу.

На выход радионуклидов из продуктов в отвар (бульон) влияет солевой состав и pH воды. Так, наибольший выход ^{90}Sr из мяса и картофеля отмечается в водопроводной воде с молочнокислым кальцием. Присутствие поваренной соли в количестве, обеспечивающем нормальные вкусовые качества очищенного вареного картофеля, увеличивает переход радионуклидов в отвар.

Следует иметь в виду, что количество радионуклидов, поступающих в организм человека при употреблении им первых блюд, может значительно возрастать за счет перехода в бульон из несъедобных тканей (кости). Устранив из меню овощные и разные отвары, мясные, рыбные и грибные бульоны, рассол квашеной капусты, молочную сыворотку, полученную при сбивании масла и приготовлении творога, можно существенно уменьшить поступление радионуклидов в организм человека.

Нежелательно жаренье продуктов, при котором фактически все радионуклиды остаются в них.

Значение питания в профилактике и лечении радиационных поражений

В настоящее время имеются две возможности защиты организма человека от повреждающего действия ионизирующей радиации: химическая и алиментарная.

Первый способ защиты связан с назначением специальных радиозащитных веществ (радиопротекторы), к которым относятся препараты, содержащие цистеин, серотонин и др. Радиопротекторы назначаются лицам, работающим с источниками ионизирующих излучений при строгом контроле врачей и обычно в явно аварийной ситуации. Однако широкое применение подобных средств связано с известным риском ввиду высокой токсичности препаратов и невозможностью применения их в течение длительного времени, которое требуется большим группам людей, проживающих в условиях радиоактивного воздействия.

Наиболее перспективен поиск алиментарных радиопротекторов, естественных и безопасных для здоровья людей. И здесь трудно переоценить

значение питания в профилактике и лечении радиационных поражений. Защитную роль пища нашла свое обоснование в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях, в комплексном лечении больных острой или хронической лучевой болезнью. Несомненно, количественный и качественный состав рациона питания определяется радиационной обстановкой и в соответствии с ней изменяется.

Напомним, что облучение организма вызывает серьезные расстройства пищеварения и различных обменных процессов. В органах пищеварения возникают следующие изменения: поражения слизистой оболочки тонкой кишки (нарушения процессов всасывания питательных веществ, усиление потерь воды и минеральных солей), расстраиваются секреторная и двигательная функция желудка (в частности, снижается выделение желудочного сока), нарушается функциональная деятельность печени и поджелудочной железы, изменяются свойства кишечной микрофлоры, представители которой из друзей превращаются во врагов.

Среди мер интенсивной и направленной борьбы с поступлением радионуклидов алиментарным путём видное место занимают энтеросорбенты. Это вещества, которые вводятся в пищеварительный тракт естественным путём, способные связывать радионуклиды. Они способны усиливать выведение радионуклидов из организма путём связывания эндотоксинов и токсических молекул, образуемых при действии инкорпорированных радионуклидов. В верхних отделах пищеварительного тракта выделяется до 10 л жидкости, содержащей различные вещества, в том числе и токсические, а в нижних отделах происходит всасывание этой жидкости. Если по мере перемещения этой жидкости, введённые энтеросорбенты смогут захватить токсические молекулы, то будет достигнут изоводемический способ «очистки» организма. Такой способ эффективнее внутривенного введения детоксицирующих жидкостей из-за меньшей нагрузки на сердечно-сосудистую систему. Кроме того, применение энтеросорбентов может проходить в домашних и полевых условиях. В Республике Беларусь нашли широкое распространение энтеросорбенты: белосорб-Р, ваулен, полифепан и др.

Таким образом, большое значение приобретают меры по защите внутренней среды организма человека. «Мы глубоко убеждены, что важным интегральным критерием мер защиты пищи, направленных на предупреждение болезней, должны быть показатели химической чистоты внутренней среды организма человека, ее свободы от чужеродных, особенно стойких, веществ. Следует признать, что накопление во внутренних средах организма всякого стойкого, постороннего вещества крайне нежелательно, а в ряде случаев опасно», — считает академик А. Покровский. Вместе с тем наш организм располагает некоторыми средствами защиты от лучевых воздействий. К ним можно отнести группы веществ природного происхождения: витамины, ферменты, нуклеиновые кислоты, многие растительные фенольные соединения, аминокислоты, некоторые углеводы и липиды. С другой стороны, в живых клетках всегда есть биологически активные вещества, обладающие противолучевым действием, среди которых глютамин и другие тиоловые соединения,

биогенные амины (адреналин, гистамин, серотонин и др.). Внутренние противолучевые ресурсы организма обеспечивают также вещества — антиоксиданты, замедляющие или останавливающие реакции свободно-радикального окисления и, следовательно уменьшающие образование радиотоксинов.

Несомненно, что профилактическая направленность лечебно-профилактического питания не может быть обеспечена без соблюдения основных принципов рационального сбалансированного питания.

В пищевых продуктах содержатся питательные и биологически активные вещества, которые обезвреживают токсическое действие ксенобиотиков, в том числе радионуклидов. В настоящее время известен ряд пищевых веществ, обладающих радиозащитными свойствами, которые осуществляются различными механизмами, в том числе путем повышения защитных сил, в особенности иммунобиологической защиты (иммунитета) организма.

Радиационные поражения сопровождаются серьезными нарушениями различных видов обмена веществ. В результате в организме человека возникает дефицит ряда важных питательных веществ (белков, витаминов, минеральных солей), что, в свою очередь, усугубляет тяжесть течения радиационных поражений. Поэтому устранение этого дефицита путем введения необходимых питательных веществ является основой лечебно-профилактического питания.

Особенности питания против лучевого поражения:

- обильное питье при аварийных ситуациях, желательно с использованием натуральных соков овощей и плодов с мякотью, полученных в благоприятных зонах;
- использование высокоминерализованных минеральных вод, особенно гидрокарбонатных и кальциево-магниевых;
- для связывания радионуклидов и выведения их из организма в рацион следует включать продукты, богатые серосодержащими аминокислотами (творог, сыр, молочные напитки, рыба, тощие сорта мяса, бобовые, гречневая крупа);
- увеличение доли растительных жиров, богатых ненасыщенными жирными кислотами;
- для профилактики лучевых поражений в рацион питания надо включить продукты с высоким содержанием липотропных веществ (творог, печень, яйца, молоко, рыба, нерафинированные растительные масла и др.), которые стимулируют жировой обмен веществ, вредных для организма;
- увеличение содержания в рационе растительных волокон (клетчатки, пектинов), обеспечивающих нормальную моторику кишечника и способствующих выведению радионуклидов из организма (капуста, морковь, свекла, горох, тыква, баклажаны, фасоль, сливы, яблоки, орехи, малина, смородина, крыжовник, пшеничные отруби, изюм, клубника, урюк, инжир, черника, овсяная и гречневая крупы и др.);

- повышение содержания в рационе солей калия и кальция, способствующих выведению радионуклидов цезия и стронция вследствие конкурентных отношений между ними. Хорошим источником легкоусвояемого кальция и полноценного белка являются молоко и молочные продукты, а калием богаты овощи, фрукты и ягоды;
- показаны пищевые продукты, богатые солями магния, ускоряющими выведение радионуклидов из желудочно-кишечного тракта (отруби пшеничные, яйца, скумбрия, овсяная, гречневая и перловая крупы, пшено, фасоль, горох, салат, укроп, петрушка, чернослив, урюк и др.);
- в целях предупреждения развития малокровия (анемии) в рацион питания следует включить продукты, богатые железом (печень, свиная, говяжья, язык говяжий, мясо кролика и индейки, гречневая, ячневая, овсяная крупы, пшено, скумбрия, горбуша, яйца, персики, айва, яблоки, хурма, груши, сливы, абрикосы, шпинат, черника);
- включение в рацион питания продуктов, содержащих кобальт, марганец, медь, которые принимают участие в процессе кроветворения (пшеничный хлеб, печень, рыба, творог, гречневая и овсяная крупы, свекла, редька, капуста, помидоры, бобовые, грибы, клубника, земляника и др.);
- повышение содержания селена в рационе питания (пшеница, хлеб, мясные, молочные и океанические продукты);
- использование в питании морепродуктов (крабов, креветок, морских гребешков, кальмаров, морской капусты), содержащих йод, медь, цинк и серосодержащие аминокислоты;
- повышенное содержание в рационе витаминов, особенно обладающих антиоксидантными, антиокислительными свойствами (С, Р, В₂, В₆, РР, А, Е, фолиевая и пантотеновая кислоты).

Сложная радиационная обстановка в Республике Беларусь определяет многообразие источников формирования доз облучения населения. Среди дозобразующих факторов наиболее существенны радионуклиды йода, цезия, стронция. Поступление в организм ¹³¹I ингаляционным и алиментарным путями в ранний период после аварии привело к формированию значительных дозовых нагрузок на щитовидную железу. Особенностью формирования доз облучения населения, проживающего на загрязненных радионуклидами территориях, является продолжающееся внешнее и внутреннее облучение за счет долгоживущих радионуклидов в дополнение к уже сформированным дозам раннего этапа, включающим облучение щитовидной железы.

Для Республики Беларусь особое значение имеют поражения щитовидной железы, связанные с последствиями аварии на Чернобыльской АЭС. Поэтому целесообразно рассмотреть гормоны щитовидной железы. Они синтезируются в составе тироглобулина. Йод поступает в организм в виде органических и неорганических солей (растения, вода). В кровь всасывается и транспортируется в виде йодида (I⁻). Йодид химически инертен и накапливается в щитовидной железе против градиента концентрации (йод в железе/йод

в крови=25). Тироидная йодная помпа связана с Na^+, K^+ -АТФазой. В коллоиде фолликулов происходит окисление йодида с участием пероксидазы в электрофильную частицу йодиниум (I^+). Затем происходит электрофильная атака тирозиновых радикалов белка-тироглобулина и образуются монойод- и дийодтирозины (MIT-TG , DIT-TG), которые сшиваются в трийодтиронины и тироксины. Везде суффикс "ил", т.к. синтез идет в составе тироглобулина. Йодированные молекулы тироглобулина пиноцитозом поступают в клетки фолликулов. После слияния с лизосомами (вторичные лизосомы) протеолитическим путем освобождаются T_3 и T_4 в соотношении 1:4. Синтез и секреция T_3 и T_4 контролируется тиролиберинем и тиротропином. Тиротропин оказывает следующие эффекты: 1) стимулирует активный транспорт I^- против 500-кратного градиента в полость фолликула за счет цАМФ-зависимого фосфорилирования белков клеточных мембран; 2) усиливает транскрипцию и трансляцию тироглобулина; 3) стимулирует рост эпителиальных клеток, формирующих фолликулы; в фолликулярном коллоиде - йодирование тирозинов; 4) по аденилатциклазному механизму стимулирует синтез T_3 , T_4 (аналогично действуют адреналин и ПГЕ_2); 5) стимулирует секрецию йодированного тироглобулина путем пиноцитоза и отщепления T_3 и T_4 при слиянии пиноцитозных пузырьков с мембранами лизосом (протеолитическим путем); поступление T_3 и T_4 в кровь и лимфу. Регуляция: тиролиберин гипоталамуса стимулирует выделение тиротропина. Соматотропин ингибирует выделение тиротропина. Циркулирующие в крови T_3 и T_4 подавляют секрецию тиролиберина и тиротропина; T_4 подавляет синтез тироглобулина. Йодтиронины транспортируются в связи с тироксинсвязывающим глобулином (TBG) и тироксинсвязывающим преальбумином (TBPA). Сродство гормонов к TBG в 100 раз выше, чем к TBPA. TBG синтезируется в печени и синтез активируется эстрогенами. Снижение синтеза TBG наблюдается при введении андрогенов или глюкокортикоидов и заболеваниях печени. Большее сродство к белкам (в 10-100 раз) имеет T_4 , поэтому его период полужизни в 4-5 раз превышает период полужизни T_3 (T_4 - 6-8 суток, T_3 - 16 ч). Относительно стабильной поддерживается концентрация метаболически активных свободных форм гормонов. Разрушение гормонов включает дейодирование (особенно быстро в 3' и 5' положениях), восстановление до двух молекул тирозина. Возможно декарбоксилирование, дезаминирование и трансаминирование тиронина. В печени могут образоваться конъюгаты тиронина с глюкуроновой кислотой или сульфатом, которые затем экскретируются.

Нарушения функции щитовидной железы: 1) Гипофункция щитовидной железы в детском возрасте - кретинизм (снижение и замедление метаболизма, физического и умственного развития). 2) Гипофункция щитовидной железы в зрелом возрасте - микседема (нарушение водно-солевого, липидного обменов на фоне замедления метаболизма - ожирение и отеки). 3) Недостаточность йода в воде и растениях в регионах - эндемический зоб (увеличение щитовидной железы преимущественно за счет разрастания соединительной ткани). 4) Радиационно-индуцированные поражения щитовидной железы преимущественно у детей (воздействие в первые две недели после аварии на

Чернобыльской АЭС) - чаще гипотироидные состояния (уменьшение T_3), но возможны гипертироидные состояния, гиперплазии и рак. 5) Повышение функции щитовидной железы (тиротоксикоз, Базедова болезнь). Избыток T_3 ингибирует синтез белков, вызывает отрицательный азотистый баланс, мобилизацию липидов, углеводов; усилена теплопродукция.

Расчетно-экспериментальным путем установлено, что в результате выпадений при испытаниях ядерного оружия произошло загрязнение поверхностного слоя почвы Беларуси трансурановыми элементами (ТУЭ) со средним уровнем загрязнения по $^{239,240}\text{Pu}$ 53 ± 17 Бк/м². Катастрофа на ЧАЭС привела к дополнительному поступлению ТУЭ на территорию Беларуси, причем загрязнение поверхностного слоя почвы, вызванное этим источником, достигает максимальной величины $1,1 \pm 10^5$ Бк/м² на юге, постепенно понижаясь до уровня глобальных выпадений на севере Белоруссии. В Чернобыльских выпадениях установлено наличие 17 актинидов, в то время как в выпадениях от испытаний ядерного оружия – 8 (таблица 7).

Для Чернобыльского выброса характерно более высокое относительное содержание изотопов плутония с массой 238, 240, 241. Высокое содержание в Чернобыльском выбросе ^{241}Pu приведет к возрастанию содержания ^{241}Am . Максимальное значение активности ^{241}Am будет достигнуто в 2059 году, превысит в 2,5 раза уровень $^{239,240}\text{Pu}$. Активность $^{239,240}\text{Pu}$, выпавшего на поверхность почвы Беларуси составляет 11 ТБк, а в результате катастрофы на ЧАЭС – 23 ТБк, при этом примерно половина ТУЭ Чернобыльского происхождения выпала на относительно небольшую территорию, прилегающую к ЧАЭС. Установлено, что около 30% от выпавших на поверхность почвы ТУЭ Чернобыльского происхождения связывается с пылящей фракцией почвы.

Таблица 7.

Состав актинидов на территории Беларуси в выпадениях радионуклидов от испытаний ядерного оружия и катастрофы на Чернобыльской АЭС

Изотоп	Период полураспада	Чернобыльский выброс (на момент аварии)	Глобальные выпадения
^{235}U	$7,13 \times 10^8$ лет	$(1,9 \pm 0,4) \times 10^{-4}$	-
^{236}U	$2,39 \times 10^7$ лет	$(1,0 \pm 0,7) \times 10^{-3}$	-
^{238}U	$4,56 \times 10^9$ лет	$(3,1 \pm 0,6) \times 10^{-3}$	-
^{237}Np	$2,40 \times 10^6$ лет	$(2,9 \pm 0,7) \times 10^{-4}$	-
^{239}Np	2,35 дня	$(5,2 \pm 1,1) \times 10^{-4}$	-
^{236}Pu	2,85 года	$(1,1 \pm 0,3) \times 10^{-4}$	-
^{238}Pu	87,85 лет	$0,99 \pm 0,02$	$0,054 \pm 0,010$
^{239}Pu	$2,41 \times 10^4$ лет	1	1
^{240}Pu	6540 лет	$1,44 \pm 0,04$	$0,58 \pm 0,03$
^{241}Pu	14,4 года	210 ± 10	$6,4 \pm 0,3$
^{242}Pu	$3,76 \times 10^5$ лет	$(2,1 \pm 0,2) \times 10^{-3}$	$(2,4 \pm 0,1) \times 10^{-3}$
^{241}Am	452 года	$0,17 \pm 0,03$	$0,57 \pm 0,15$

^{242m}Am	152 года	$(2,9\pm0,7)\times10^{-3}$	$(4,7\pm1,4)\times10^{-5}$
^{243}Am	7380 лет	$(2,2\pm0,6)\times10^{-3}$	-
^{242}Cm	163 дня	28 ± 5	-
^{243}Cm	28,5 лет	$0,15\pm0,03$	$(3,3\pm1,2)\times10^{-5}$
^{244}Cm	18,1 года	$(4,5\pm0,2)\times10^{-3}$	-

Имеется тесная связь между уровнями радионуклидного загрязнения территории и степенью накопления радиоактивных элементов в организме людей, проживающих на этих территориях. Полагают, что поступление радионуклидов в организм людей, проживающих в Гомельской области, является наиболее высоким в Беларуси.

Наряду с обширными территориями Беларуси, которые загрязнены радионуклидами и где проживает более 2 миллионов человек, нельзя не отметить негативной роли химического фактора внешней среды: выбросы в атмосферу промышленных предприятий, тепловых электростанций, транспорта, а так же широкое использование удобрений и адсорбентов. Таким образом, на четверти территории Беларуси население подвержено неблагоприятному действию комплекса радиационно-экологических факторов. На основании комплекса экспериментальных и клинических наблюдений был введен термин радиационно-экологические дислипидопроотеинемии, которые ведут к росту сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротической природы.

Радиобиологические эффекты возникают при однократных и хронических воздействиях ионизирующего излучения на организм. При этом любая доза потенциально опасна, и внешнее проявление патологии будет определяться дозой воздействия, его условиями и состоянием репаративных систем организма.

Алиментарный фактор (питание) играет важную роль в патогенезе атеросклероза. В Беларуси за период 1984-1989 годы удовлетворение энергетических потребностей населения происходило преимущественно за счет жиров животного происхождения (53%). Обращает на себя внимание низкий удельный вес белков в пищевых рационах (9,9%). Структура рациона питания не сбалансирована по соотношению основных и эссенциальных питательных веществ. Это привело к увеличению количества людей с избыточной массой тела (39,4%), проживающих на загрязненных радионуклидами территориях. В этих регионах произошло существенное старение населения за счет переселения и миграции молодежи. Кроме того, имеются данные о том, что у лиц, подвергшихся действию неблагоприятных радиационно-экологических факторов на 10-15 лет раньше развиваются возрастные дислипидопроотеинемии атерогенного типа.

По характеру распределения в организме человека радиоактивные вещества можно условно разделить на три группы.

1. Отлагающиеся преимущественно в скелете (остеотропные изотопы – стронций, барий, радий и др.).
2. Концентрирующиеся в печени (церий, лантан, плутоний и др.).

3. Равномерно распределяющиеся по системам (водород, углерод, инертные газы, железо и др.).

Особое место занимает радиоактивный йод, который селективно аккумулируется щитовидной железой. По чувствительности к ионизирующему излучению ткани располагаются в последовательности: костный мозг, тимус и лимфоидная ткань, половые железы, слизистые оболочки, кожа, легкие, органы пищеварения, щитовидная железа, соединительная ткань, мышечная ткань, кости, хрящевая ткань, нервная ткань.

Возможна повышенная поражаемость органов элиминации радионуклидов (желчный пузырь, мочевой пузырь, прямая кишка, легкие).

Существенным фактором предотвращения накопления радионуклидов является сбалансированное питание, обогащенное антиоксидантами; использование энтеро- и гемосорбентов; повышение неспецифической резистентности организма; постоянный контроль основных биохимических и физиологических параметров внутренней среды; раннее выявление развития атеросклероза и включение комплекса профилактических и лечебных мероприятий по защите артериальных сосудов; защита печени и органов выделения.

ГЛАВА 7.

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Метаболическая терапия есть способ коррекции обмена веществ для оздоровления, реабилитации и лечения людей. В настоящее время известно, что любые ткани организма обладают способностью регулировать метаболизм по аутокринному, паракринному или эндокринному механизмам. В зависимости от источника молекул-регуляторов можно разделить три варианта метаболической терапии: аутогенный, аллогенный и ксеногенный.

Для достижения целей метаболической терапии используют различные факторы и медицинские технологии. Рассмотрим некоторые варианты метаболической терапии.

Метаболическая терапия посредством воздействия на организм биофизических факторов. При воздействии различных физических факторов (тепло, холод, вибрация, массаж, ультразвук, электромагнитные колебания, гипоксия и др.) в тканях организма временно нарушается гомеостаз метаболитов. Это инициирует включение неспецифических (стресс-связанные) и специфических (нейро-гуморальные и метаболические) реакций, которые служат для возвращения параметров внутреннего пространства организма в исходное состояние. Такие эндогенные реакции, включенные экзогенными физическими факторами, часто возвращают параметры метаболизма в оптимальные для данного возраста рамки. Их используют для лечения многих заболеваний. Физиотерапевт должен подбирать такую силу физиотерапевтического воздействия, чтобы на них развивались оптимальные реакции, которые обеспечивают лечение заболеваний. Для групповой метаболической терапии используют гипобарическую оксигенацию. В Республике Беларусь имеются барокамеры, в которых лечатся многие заболевания посредством пребывания пациентов в условиях пониженного атмосферного давления (модель высоко-

горя). В Витебске функционирует барокамера на 20 мест. Получены хорошие результаты лечения больных бронхиальной астмой, гипертонической болезнью, сахарным диабетом и др. После лечения в барокамере повышается неспецифическая резистентность организма пациента. Эта медицинская технология повышает работоспособность и устойчивость людей в экстремальных ситуациях. Целесообразно лечение пациентов в барокамере поддерживать биологически активными добавками к пище. Для ксенобиологии представляют интерес климатобарокамеры (в том числе и передвижные), в которых с помощью химических веществ создается измененная атмосфера, полезная для лечения заболеваний легких и других органов. Это способ направленного введения ксенобиотиков в организм через легкие.

Терапия экзогенными низкомолекулярными биорегуляторами и макромолекулами. Все лекарственные средства разделяют на природные (биогенные) и чужеродные (ксенобиотики). Природные препараты являются естественными продуктами живых организмов и они способны включаться в клеточный обмен веществ (аминокислоты, гексозы, жирные кислоты, витамины, гормоны, препараты из крови и тканей и др.). Эти вещества характеризуются биосовместимостью и они используются для достижения целей метаболической терапии. Ксенобиотики в нормальном состоянии отсутствуют в организме человека или их находят в следовых количествах. Эти препараты получают в процессе органического синтеза или они могут быть извлечены из других организмов (микроорганизмы, растения и др.). Эти вещества являются объектом изучения фармакологии. Граница между биогенными препаратами и ксенобиотиками является условной, поскольку их конечные эффекты реализуются на уровне обмена веществ с помощью однотипных молекулярных механизмов. В настоящее время известно более 30 групп биологически активных веществ растительного происхождения: производные α - и γ -бензопирена, лигнаны, хиноны, иридоиды, растительные индолы, полисульфаты, изотиоцианаты, терпеноиды, каротиноиды, долехолы, стильбены, фитостерины, лектины, низкомолекулярные пептиды и др. Например, на основании анализа содержания низкомолекулярных азотсодержащих веществ в экстрактах травы *Sasola collina* Pall. обосновано их следующее применение:

- для стимуляции сниженного обмена белков посредством дополнительного введения полного набора аминокислот, в том числе 8 эссенциальных аминокислот;
- для поддержания метаболизма в нервной ткани, мышцах и почках за счет дополнительного получения аминокислот с разветвленным радикалом (валин, лейцин, изолейцин);
- для стимуляции мочевинообразования в печени и образования конъюгатов метаболитов и ксенобиотиков как компонентов антитоксической функции печени (аспартат, цитрулин, орнитин, таурин);
- для поддержания биосинтеза инсулина и проявления инсулиноподобных эффектов.

Среди большого количества низкомолекулярных биорегуляторов животного происхождения особое место занимают пептидные биорегуляторы:

эндогенные "цитомедины", которые контролируют экспрессию генов и синтез белков, "цитамины" - нуклеопротеиновые комплексы, а также "цитогены" - препараты из различных тканей, которые способны специфично в разных тканях регулировать метаболизм белков.

Сейчас около 40 процентов лекарств, включенных в Государственную фармакопею Республики Беларусь, - растительного происхождения. Лекарственные средства из растений составляют свыше 30 процентов всех медицинских препаратов, выпускаемых в мире. В последние годы интерес ученых к лекарственным растениям заметно усилился. Их внимание приковано к таким, казалось бы, давно известным растениям, как валериана, сушеница, калина, боярышник, и многим другим. А все дело в том, что современная аппаратура, новые методы исследования позволяют заново осмыслить место того или иного растения в ряду других лечебных средств, на более высоком уровне изучать биологически активные вещества, входящие в состав лекарственных растений. Открываются и новые перспективы для разработки более совершенной технологии получения уже известных лекарственных препаратов, а также для создания новых высокоэффективных лекарственных средств.

Эффективность препаратов растительного происхождения во многом объясняется тем, что содержащиеся в них биологически активные соединения комплексно воздействуют на организм человека, вызывая определенный терапевтический эффект. Биологически активные вещества образуются в процессе жизнедеятельности растений и животных и эффективно воздействуют на процессы обмена в клетках организма, оказывают сильное антисептическое, противовоспалительное, антимикробное, успокаивающее, вяжущее, тонизирующее, смягчающее действие.

Лекарственные растения обладают еще одним достоинством: они являются природным источником ряда жизненно важных микроэлементов - марганца, меди, кобальта, молибдена, цинка, железа. С гомеопатическими препаратами и биологически активными пищевыми добавками организм и получает необходимые ему микроэлементы. Недостаток их приводит к возникновению тяжелых заболеваний.

Гомеопатические препараты и биологически активные добавки к пище особенно часто назначают при следующих заболеваниях:

- при заболеваниях опорно-двигательного аппарата и мышечной системы;
- при заболеваниях дыхательной системы;
- при заболеваниях пищеварительного тракта;
- при болях;
- при заболеваниях центральной нервной системы.

Важным законом гомеопатии является закон, который гласит, что повышенная доза лекарственного вещества подавляет систему, умеренная доза может её парализовать, а малая (гомеопатическая) доза имеет стимулирующий эффект.

Гомеопатические лекарства применяются в разведениях от десятичного до пятидесятитысячного и более. Точно установлено и подтверждено, что действие гомеопатического препарата происходит на энергетическом уровне через систему энергообмена, через систему саморегуляции.

Причиной обострения ряда заболеваний, таких как бронхиальная астма, астматический бронхит может быть чрезмерное применение антибиотиков, лекарственной терапии, химизация быта, загазованность и загрязненность атмосферного воздуха промышленными предприятиями, что вызывает настоящие вспышки и эпидемии аллергических заболеваний. Именно поэтому гомеопатические средства приобретают в настоящее время особую ценность, поскольку позволяют врачу назначать антибиотики только в самых крайних случаях, по существу по жизненным показаниям. При назначении гомеопатических средств учитываются возраст больного и длительность заболевания, особенности развития, конституция и наследственность, особенности реакций на факторы окружающей среды, а также переносимость лекарств и других воздействий, предшествовавшие и сопутствующие заболевания, причины развития болезни и её обострения, клинические особенности, наличие аллергии, предыдущее лечение и другие факторы.

Сырьем для гомеопатических лекарств служат: минералы (30%), животное сырье (10%) и растительное сырье (60%), из которых готовят около тысячи гомеопатических препаратов. Лекарства готовят в виде капель, порошков, крупинок, мазей. Необходимо отметить, что часть гомеопатических препаратов готовят, как и при фитотерапии, из растительного сырья. Лечение травами - это воздействие на организм растительными молекулярными агентами, что токсично и в этом смысле, бесспорно, уступает гомеопатическому лечению.

Минералы, входящие в состав гомеопатических препаратов, активно участвуют в регуляции многих физиологических функций, к которым относятся, в частности, транспортировка кислорода к каждой клетке организма, выработка разрядов, приводящих к сокращению мышц, разноплановое действие, обеспечивающее нормальную работу центральной нервной системы. Минеральные элементы необходимы для роста, обеспечения жизнедеятельности, восстановления и поддержания здорового состояния тканей и костей.

Известный американский ученый F.D. Moore (1959) предложил понятие "уход за метаболизмом", которое правильно характеризует принципы и сущность метаболической терапии. Он и другие ученые высказывали мнение о необходимости создания специализированных лабораторий для контроля метаболизма в хирургических, детских, онкологических и других клиниках.

Наибольшие успехи достигнуты в технологии внутривенной метаболической терапии (парэнтеральное питание). Обычно используют следующие препараты для парэнтерального питания.

Белки. Организм можно обеспечить белками путем внутривенного введения цельной крови, эритроцитов, плазмы, альбумина и аминокислотных смесей. Только с помощью аминокислотных смесей, содержащих полный на-

бор эссенциальных аминокислот, можно адекватно поддерживать обмен белков в клетках.

Углеводы. Для внутривенного питания используют растворы глюкозы, фруктозы (метаболизируется быстрее в сравнении с глюкозой), мальтозы (обладает осмотической активностью в два раза меньшей по сравнению с глюкозой), сорбитола (легко превращается в фруктозу), ксилитола (включается в пентозофосфатный путь метаболизма углеводов), глицерина (по калорийной ценности близок к глюкозе, но оказывает в два раза большее осмотическое влияние).

Липиды. Используемые для внутривенного питания жировые эмульсии должны обладать свойствами хиломикронов (intralipid, lipofundin-S, liposin-2, venolipid, emulsan). Эти препараты содержат растительное масло и эмульгаторы для стабилизации эмульсии. Необходимо введение в организм эссенциальных жирных кислот, содержащих 2 или 3 двойных связей (линолевая и линоленовая). Учитывая введение субстратов для перекисного окисления липидов в виде веществ с ненасыщенными жирными кислотами, следует позаботиться о дополнительном сопровождении антиоксидантов (витамины Е, С, каротины и др.).

Эссенциальные микроэлементы (содержание в норме < 50 мкг/г ткани). При натуральном питании к ним относятся железо, йод, кобальт. При внутривенном питании следует дополнить цинком, медью, селеном, хромом, молибденом; фтор относится к полуэссенциальным элементам.

Витамины. Сбалансированный поливитаминный препарат должен включать в свой состав витамины, которые выполняют роль кофакторов ферментов общего пути катаболизма (В_{1,2,3,5,6}, липоевая кислота), а также биотин, аскорбиновую кислоту, фолиевую кислоту, цианкобаламин, сумму жирорастворимых витаминов.

Для энтеральной коррекции метаболизма можно применять природные вещества и их компоненты в виде биологически активных добавок - нутриентов. Нутриенты дополняют ежедневную пищу эссенциальными компонентами. Основными формами выпуска природных биологически активных добавок являются чай, сборы, жидкие экстракты, сухие лиофилизированные экстракты, гранулы и капсулы (при наличии раздражающих компонентов).

Развитие метаболической терапии тесно связано с развитием учения о биологически активных добавках к пище (БАД) -нутрицевтиках и парафармацевтиках. БАД могут быть индивидуальными веществами, а также поликомпонентными смесями синтетических или природных веществ. Основное достоинство БАД - это биосовместимость и введение в организм биологически активных биорегуляторов или макромолекул в виде природных композиций. Известно, что патологии попадания в зависимость от того или иного вещества (алкоголизм, зависимость от сахара, наркотических веществ) связаны с приемом не природных композиций в виде вина, фруктов, культовых нейротропных напитков, а с выделением и поступлением в организм очищенных веществ - этанола, сахарозы, каннабидиола и др.

Не останавливаясь на особенностях технологий производства БАД, отметим наличие существенных различий в обосновании практического применения моно- и поликомпонентных БАД. Наряду с оценкой острой и хронической токсичности, все БАД должны проходить контроль на цитотоксичность. Нами определена цитотоксичность ряда монокомпонентных (урсодезоксихолевая, тауроурсодезоксихолевая, гамма-линоленовая кислоты) и поликомпонентных БАД (экстракт солянки холмовой, ПАДМА-28): 1) прямое цитотоксическое действие на культурах клеток с редуцированным эндоплазматическим ретикуломом (например, культуры L929, L41); 2) опосредованное цитотоксическое действие на перитонеальные макрофаги по продукции цитокинов; 3) действие на специализированные функции клеток (например, липоциты, культура клеток нейробластомы НГУК-1); 4) действие на механизмы некроза или апоптоза клеток (гепатоциты).

Все БАД должны подвергаться контролю в рамках LADME-системы. Для выполнения этого положения требуется иметь представление о химическом составе БАД. Освобождение действующих начал БАД в пищеварительном тракте зависит от его пищевой формы и свойств пищеварительных соков в разных отделах. С целью оптимизации освобождения БАД из пищевой формы целесообразно применение энтеросорбентов. В зависимости от липофильности и других физико-химических свойств БАД необходимо определить механизмы поступления во внутреннюю среду организма (через портовую систему и печень или через лимфатическую систему в общий кровоток). Важно оценить распределение компонентов БАД в тканях, включая ткани-мишени и ткани-депо. Особое значение имеет описание метаболизма компонентов БАД, поскольку это путь модификации его биологической активности. Особенности выведения продуктов метаболизма БАД могут определять медицинский протокол их применения.

Вышеперечисленные этапы изучения фармакокинетики БАД реальны лишь при знании его химического состава. В настоящее время применение БАД чаще основывается на отсутствии токсичности и верификации положительных сторон фармакодинамики. По всей видимости, в настоящее время фармакодинамическое обоснование применения БАД должно базироваться не на эмпирическом их применении при тех или иных заболеваниях, а на оценке действия БАД при патофизиологических процессах, лежащих в основе групп заболеваний. Поэтому применение БАД, основанное на патофизиологических механизмах развития заболеваний, целесообразно на доклинических стадиях, т.е. тогда, когда нет видимых причин применения фармацевтических препаратов. Знание молекулярных основ фармакодинамики БАД позволит определить их роль в коррекции патофизиологических нарушений и тем самым обосновать рациональные медицинские технологии профилактики и лечения заболеваний.

Для строгого обоснования медицинского применения биологически активных добавок необходимо оценить их фармакологику и фармакинетику. Лекарства и пищевые добавки могут действовать на уровнях метаболизма и функций органов и тканей. Классификация их основывается на мо-

лекулярных особенностях тканей (нервной, эндокринной, мышечной и др.), а также она может базироваться на молекулярных особенностях процессов (психическая деятельность, пищеварение, дыхание, движение, размножение и др.). Определение основных действующих компонентов биологически активных добавок являются важнейшей задачей современной валеологии и медицины. Без этого поликомпонентная терапия биологически активными добавками и парафармацевтическими препаратами не выдержит конкуренции с технологиями научно обоснованной монокомпонентной фармакотерапии.

Метаболическая терапия через воздействие на эндогенные регуляторы метаболизма: компоненты аутокринной, паракринной, эндокринной, нейротрансмиттерной и др. механизмов регуляции. Для иллюстрации этого положения достаточно вспомнить молекулярные механизмы взаимодействия морфина или эндогенных пептидов (эндорфинов) с опиоидными рецепторами мозга или биосинтез лептина в жировых клетках как способ регуляции аппетита и расходования энергетических ресурсов через гипоталамус. В функционировании этих сложных молекулярных процессов биологически активные добавки к пище могут внести как элементы, необходимые для синтеза управляющих (регулирующих) молекул, так и природные аналоги таких молекул. Так, например наличие аминокислот с разветвленными радикалами может определять положительное нейротропное действие препаратов из травы *Salsola collina* Pall и других лекарственных растений.

Клеточная метаболическая терапия подразумевает воздействие на метаболизм через введение аутогенных, аллогенных или ксеногенных клеток. Так, например, для профилактики диабетических ангиопатий применяют введение бета-клеток островков поджелудочной железы новорожденных поросят или кроликов. Предполагают, что подобные клетки могут дополнять работу аналогичных клеток организма пациента. Однако, на наш взгляд, более вероятно, что продукты распада этих клеток в организме могут явиться активаторами для функционирования или пролиферации собственных эндокринных клеток организма.

Метаболическая терапия должна базироваться на фундаментальных молекулярных процессах и определяться молекулярными механизмами развития патологических процессов:

- метаболические процессы взаимосвязаны и имеют определенную направленность (вектор превращений). Сила воздействия ксенобиотика зависит от способности его действующего активного начала объективно влиять на направление обмена метаболитов, т.е. вектор фрагмента метаболизма.
- общая стратегия метаболизма заключается в преимущественном превращении гидрофильных метаболитов в гидрофобные, что ведет к перманентному накоплению липидов (холестерола) в процессе перемещения человека по шкале жизни. В связи с этим следует поддерживать системы гидрофилизации метаболитов (например, две стадии обезвреживания ксенобиотиков) и выведения гидрофобных молекул (печень и органы выведения желчи).

- метаболическая терапия должна зависеть от первичных механизмов повреждения и гибели клеток (апоптоз или некроз); от типа основного патологического процесса (гипоксия, воспаление, травма и др.); от состояния коммуникаций (кровеносные и лимфатические сосуды, нервы); от особенностей взаимодействия пациента с окружающей средой (циркадные ритмы, действие физических факторов, состав пищи, состояние анализаторов ЦНС, особенности гомеостаза веществ и др.).

Широкое внедрение технологий метаболической терапии требует разработки и совершенствования законодательной базы применения парафармацевтических препаратов, биологически активных добавок и генетически модифицированного питания. Для Республики Беларусь это новая проблема. В США и странах европейского союза для изучения фармакологической активности ксенобиотиков и безопасности их воздействия на человека используют правила GLP и GCP.

Правила GLP

Начиная с 1976 года, когда в США были впервые предложены правила добротной лабораторной практики (Good Laboratory Practice – GLP), во многих странах происходит совершенствование технологий доклинического испытания ксенобиотиков – потенциальных лекарств и других биологически активных веществ. Основная цель GLP – обеспечение достоверности результатов доклинических испытаний природных и синтетических ксенобиотиков, гарантирующих их безопасность для человека и животных. В 1992 году в России были приняты Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP, ЗВ 64-126-91). Основные задачи Правил:

- обеспечить высокое качество и надежность доклинических испытаний безопасности фармакологических средств;
- создать современную и функционально-надежную административную структуру испытательного центра для выполнения доклинических исследований в соответствии с международными требованиями;
- разработать и внедрить в практику центра четкую документацию доклинических испытаний (протокол, стандарты на методы исследований, форму регистрации данных и заключительного отчета);
- определить требования к испытуемым веществам и эталонным препаратам;
- обеспечить испытание стандартными биомоделями на животных и гарантировать необходимые условия их содержания, кормления, использования в эксперименте и гуманное обращение;
- создать службу качественной оценки проведенных испытаний, правила их контроля и выдачи заключения по результатам проверки.

Изучение безопасности ксенобиотиков (новых оригинальных потенциальных лекарственных средств) проводится в полном объеме: общая токсичность (острая, подострая, хроническая, местное раздражающее действие, цитотоксичность), специфическая токсичность (лекарственная зависимость, антигенность, тератогенность, мутагенность, канцерогенность), фармакокине-

тические исследования (всасывание, распределение, выделение, метаболизм, биодоступность), общепармакологическое действие и пирогенность инъекционных ксенобиотиков.

Все химические соединения обладают в разной степени биологической активностью (БА) – способность воздействовать на живую материю.

Разнообразие видов биологической активности определяется:

- 1) множеством биологических объектов и множеством протекающих в них реакций;
- 2) зависит от способа его попадания в организм: от дозы; от физической формы вещества; от режимов введения;
- 3) от наличия или отсутствия дополнительных воздействий (физические факторы, температура, влажность и др.);
- 4) от способа, принципа отбора, наблюдения биологических объектов и анализа полученной информации.

Цели определения видов биологической активности химических соединений:

- хорошо находятся соединения, которые обладают полезными свойствами (лечение болезней, расширение физиологических и интеллектуальных возможностей);
- обнаружение вредных для организмов ксенобиотиков, поскольку опасность состоит в дальнейшем проявлении их действия (мутагенность);
- нахождение таких биологических активностей, которые могут вызвать необратимые, неконтролируемые, опасные, непрогнозируемые нарушения биологического равновесия природных экосистем;
- нахождение химических соединений, которые могут быть реактивами и могут привести к развитию принципиально новых методов исследования;
- накопление знаний, позволяющих предсказать виды БА по химической структуре вещества.

Желаемое соотношение внедрения количества новых химических соединений исследуется по принципу песочных часов: песчинки – химические соединения; узкая область – система, где испытываются соединения на биологическую активность. Перспективны те вещества, которые перешли перешеек. Время накопления определяется способностью перешейка пропускать вещества (область БА).

Биологическим испытаниям подвергается весь массив чужеродных химических соединений. Речь идёт об организации системы испытаний – её значение, формирование информационного массива фундамента научных знаний о биологической активности чужеродных химических соединений.

Конечный итог – паспортизация каждого ксенобиотиков по их биологическим свойствам (биологический паспорт).

Общая схема тестирования биологически активных ксенобиотиков

Очень часто у применяемого вещества могут открыться новые свойства (полезные и вредны), т.к. внедряемое вещество проверяется на биологическую активность по целевому назначению проявляется токсичность и др.

Если мы проверяем чужеродные соединения на многие виды биологической активности, то находятся новые свойства. В поиске веществ с конкретными видами необходимо определить весь спектр биологической активности вещества.

Определение биологической активности может быть осуществлено созданием высоко производственной системы испытаний, провести классификацию. Каждое соединение обладает определёнными видами и степенью биологической активности. Система тестирования ксенобиотиков по биологической активности включает два взаимных подхода, основанных на:

- 1) уровень целевого объекта испытаний (животное, человек, растения, биocenoz);
- 2) совокупность тест-объектов, которые базируются на использовании более примитивных организмов. Оправдано, когда целевой объект не обеспечивает достаточной производительности.

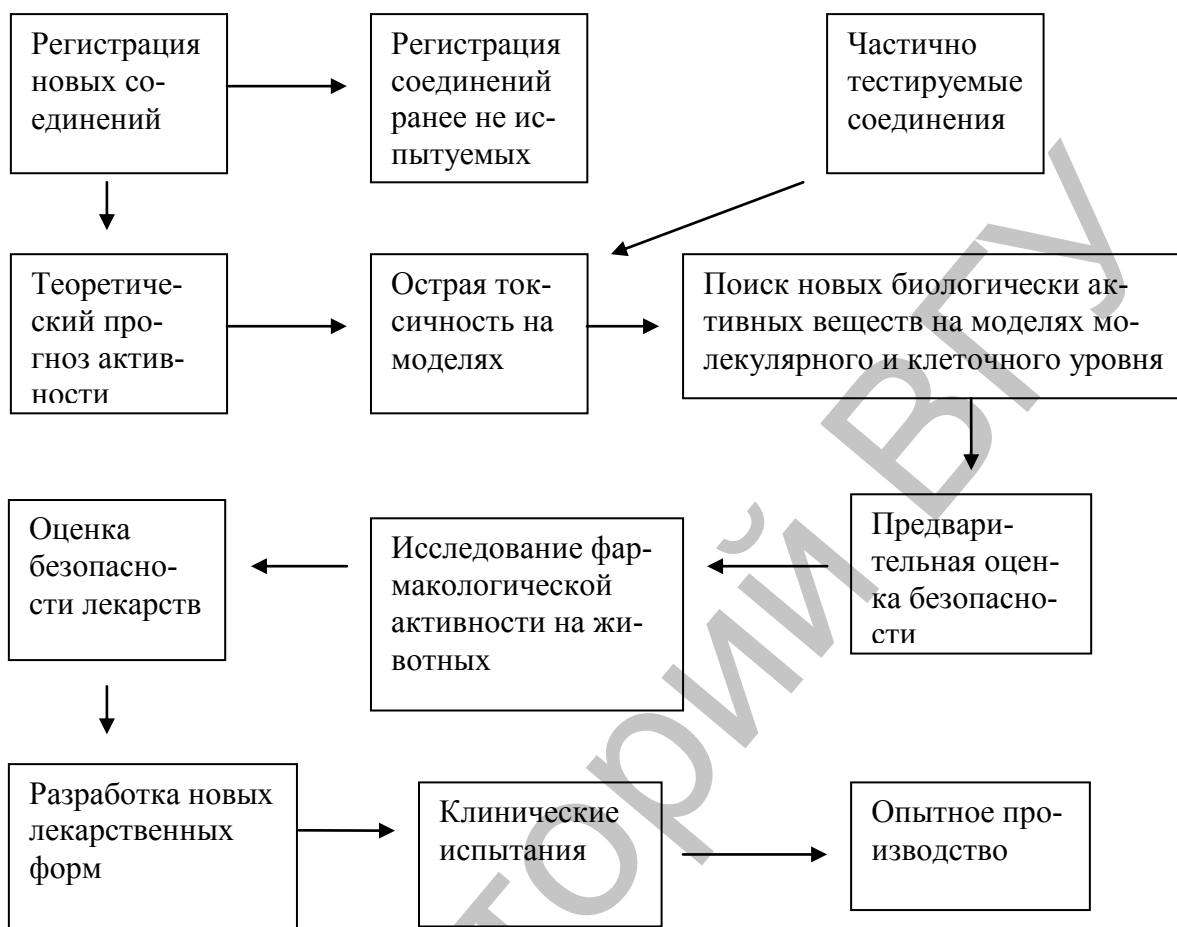
Причины, затрудняющие испытание целевого объекта для проведения массовых испытаний (на животных):

- 1) требуется большое количество животных, испытываемых в качестве тест-объектов, их охрана – затрудняет проведение;
- 2) затрата большого количества испытываемого вещества;
- 3) на целых объектах (животных) существует ограниченность автоматизации процессов.
- 4) единичные активные испытания требуют длительного срока.

Лучше работать не с большими массивами, а следует обратиться к исследованиям на тканевом, клеточном, молекулярном уровнях строения живого. Но для этого необходимо испытывать принцип эпиморфизма – испытание принципа качественного подобия тест-объекта целевому. Это принцип конструктора – из небольшого числа деталей (тест-объектов) построить как можно большее количество фигур биологической активности. Возможности биологической активности велики, т.к. основные молекулярные структуры единообразны у различных животных объектов.

Главные трудности при испытании биологической активности: определить максимальный уровень детализации моделей по отношению к моделируемому процессу (целевому тест-объекту). В системе тест-объектов представлено всё царство животных. Совместимость набора тест-объекта должна удовлетворять главному принципу системы – соответствие выбранных тестов по отношению к тестовому объекту (система человека).

В качестве примера оценки безопасности ксенобиотиков приведем алгоритм биологических испытаний лекарственных препаратов:



Правила GCP

Правила проведения клинических испытаний ксенобиотиков – лекарственных средств (Good Clinical Practice – GCP) представляют собой международный этический и научный стандарт качества для планирования и проведения исследований на людях, а также документального оформления и представления их результатов. Требования данных правил должны соблюдаться при проведении клинических испытаний лекарственных средств, результаты которых утверждаются государственными органами.

Безопасность пищевых продуктов и пищевых ингредиентов, в том числе добавок, придающих продуктам специфический вкус и запах, должна быть гарантирована еще до получения лицензии, разрешающей их введение в товарооборот и подтверждающей, что такие продукты можно употреблять в пищу. Правила, регламентирующие проведение экспериментов с рекомбинантными ДНК, были разработаны Национальными институтами здравоохранения США в конце 70-х годов прошлого века и пересмотрены спустя 10 лет. Остались нерешенными две проблемы:

1. Как регулировать производство и поступление на рынок продуктов с помощью генной инженерии?

2. Как осуществлять контроль за высвобождением генетически модифицированных организмов в окружающую среду?

Эти же вопросы стоят и перед отечественными государственными органами, определяющими правовые и научные аспекты ксенобиологии. В России с 1 июля 1999 г. вступило в силу постановление Министерства здравоохранения РФ «О порядке гигиенической оценки и регистрации пищевой продукции, полученной из генетически модифицированных источников». Согласно этому документу гигиеническая экспертиза пищевых продуктов и продовольственного сырья, а также компонентов (фрагментов) для их производства, полученных из генетически модифицированных источников должна включать определение вносимой последовательности генов, маркерных генов антибиотиков, промоторов, стабильности генетически модифицированных организмов на протяжении нескольких поколений, а также санитарно-химические показатели качества и безопасности, результаты токсикологических исследований на лабораторных животных, оценку аллергенных свойств продукта, возможных мутагенных, канцерогенных и тератогенных эффектов. Кроме этого, обязательна технологическая оценка пищевой продукции, полученной из генетически модифицированного сырья – органолептических свойств и физико-химических параметров. В Республике Беларусь аналогичные функции выполняет государственное предприятие «Республиканский центр экспертиз и испытаний в здравоохранении». Научные и практические санитарногигиенические исследования ведет сеть областных центров, возглавляемая научно-исследовательским институтом.

ГЛАВА 8

ПРИРОДНЫЕ КСЕНОБИОТИКИ – СТРАЖИ И ВРАГИ ЗДОРОВЬЯ.

Биохимические механизмы токсичности ксенобиотиков изучались преимущественно во второй половине 20 века. Знаменитый врач 16 столетия Парацельс учил, что все субстанции являются ядами. Важнейшей характеристикой различных веществ применительно к их действию на организм является токсичность. В зависимости от дозы, вызывающей летальный эффект, все вещества делятся на 6 групп: 1) практически нетоксичные > 15 г/кг; 2) слегка токсичные - 5-15 г/кг; 3) средне токсичные - 0,5-5 г/кг; 4) очень токсичные - 50-500 мг/кг; 5) экстремально токсичные - 5-50 мг/кг и 6) супертоксичные < 5 мг/кг. Для количественной характеристики токсичности веществ используют показатель LD_{50} (летальная доза у 50% испытуемой популяции животных): этанол - 10 г/кг; NaCl - 4 г/кг; сульфат морфина - 0,9 г/кг; фенобарбитал натрия - 150 мг/кг; сульфат стрихнина - 2 мг/кг; никотин - 1 мг/кг; α -тубокурарин - 0,5 мг/кг; диоксин - 1 мкг/кг; токсин ботулиноуса - 10 нг/кг. Выделяют четыре основных молекулярных механизма токсичности веществ.

1) На уровне ферментативных систем: необратимое ингибирование ферментов (органические фосфаты); обратимое ингибирование ферментов (атропин); разобщение дыхания и фосфорилирования (2,4-динитрофенол); синтез летальных субстанций (фторуксусная кислота); хелатация металлов, необходимых для энзиматической активности (дитиокарбаматы).

2) Нарушение транспорта и использование кислорода: ингибирование цитохромоксидазы (цианиды); ингибирование транспорта кислорода (окись углерода); гемолиз (хлорид аммония).

3) Нарушения функции клеток: взаимодействия с липидной фазой мембран, ведущие к их деполяризации (анестетики); вмешательство в процессы репликации, транскрипции и трансляции (5-фторурацил).

4) Гиперчувствительность, например, иммунные реакции на специфические химические вещества (диизоцианаты).

Острые отравления целесообразно рассматривать как химическую травму, развивающуюся вследствие попадания в организм токсической дозы ксенобиотика. Последствия, связанные со специфическим воздействием на организм токсического вещества, относятся к токсиногенному эффекту химической травмы. На первой клинической стадии патогенная реакция выражена наиболее ярко – химический агент токсиноген, т.е. находится в организме в дозе, способной вызвать специфическое действие. Ядовитое вещество играет роль пускового фактора, т.к. одновременно могут включаться в патологические механизмы, лишённые химической специфичности, т.е. соматогенные эффекты химической реакции, которые вначале носят характер защитных эффектов. Они наиболее ярко проявляются во второй клинической стадии острых отравлений – соматогенной, наступающей после удаления или разрушения токсического агента в виде следового поражения структуры и функций различных органов и их систем. В процессе реализации химической травмы всегда обнаруживается сочетание патогенных и защитных реакций, которые на различных этапах заболевания могут менять свою роль и значение. Некоторые из защитных реакций могут играть гораздо большую роль в развитии химической травмы, чем специфическое действие яда. Распределение токсинов в организме зависит от трёх основных факторов: пространственного (определяет пути наружного поступления и распространения); временного (скорость поступления и выведения яда, т.е. связь между временем действия и токсическим эффектом); концентрационного (концентрация яда в биологических средах (в крови и т.д.), что позволяет различать токсино- и соматогенную фазы).

Среди животных и растений, обитающих на Земле, имеется немало видов, которые принято называть ядовитыми. Понятие ядовитости ассоциируется с той потенциальной опасностью, которую несут для человека такие животные, как змеи, пауки, жалоносные насекомые и другие, или такие растения, как белена, дурман. Яды, которые вырабатываются животными, носят название зоотоксинов, растениями – фитотоксинов. Растения превосходят животных по разнообразию химических соединений, которые выполняют роль токсинов.

Природные токсины, не уступающие по канцерогенной активности антропогенным ксенобиотикам, широко распространены и представляют постоянную угрозу для человека.

1.Токсикологическая классификация ядовитых животных.

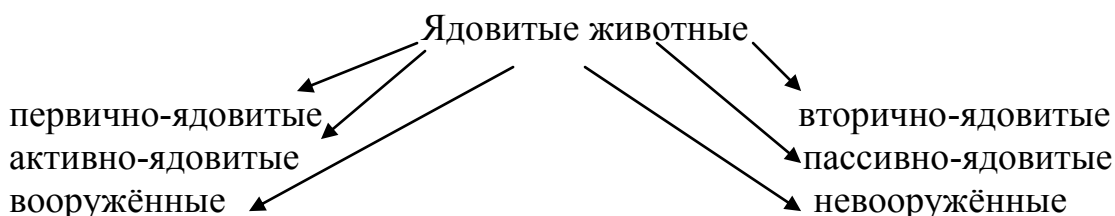
В мире обитает около 5000 видов ядовитых животных. Ежегодно получают укусы более 10 млн. человек, среди них от ядовитых змей – 500000 человек. Смертельный исход при этом составляют 30-50 тысяч. Отравления ядами различных рыб регистрируются у 20000 человек, из них погибают около 300 человек. Ядовитые животные - животные, в теле которых вырабатываются вещества, ядовитые для человека и животных. Такие вещества образуются ядовитыми железами или содержатся в секретах слюнных, половых желез, в тканевых жидкостях, в лимфе и т.д. Ядовитые животные встречаются среди простейших, кишечнополостных, членистоногих, моллюсков, иглокожих, рыб, рептилий.

Всех ядовитых животных можно разделить на две группы: первично-ядовитых и вторично-ядовитых. К первично-ядовитым относят животных, вырабатывающих ядовитый секрет в специальных железах или имеющих ядовитые продукты метаболизма. К вторично-ядовитым относят животных, аккумулирующих экзогенные яды и проявляющих токсичность только при приёме в пищу. Примером могут служить моллюски и рыбы, накапливающие в своём теле яд сине-зеленых водорослей, насекомые, питающиеся на ядовитых растениях, и другие.

Первично-ядовитые животные различаются по способам выработки яда и его применения и делятся на активно- и пассивно-ядовитых. Активно-ядовитые животные, имеющие специализированный ядовитый аппарат, снабжённый ранящим устройством, называются вооружёнными. В типичном случае аппарат таких животных имеет ядовитую железу с выводным протоком и ранящее приспособление: зубы у змей, жало у насекомых, колючки и шипы у рыб. В деталях строение ядовитого аппарата может варьировать, однако для всех вооружённых насекомых характерно наличие ранящего аппарата, позволяющего вводить ядовитый секрет в тело жертвы парентерально. Такой способ введения яда следует признать наиболее эффективным для ядообразующего организма

Другую группу активно-ядовитых животных составляют организмы, ядовитые аппараты которых лишены ранящего приспособления - невооружённые животные. Примером могут служить кожные железы амфибий, анальные железы насекомых. Ядовитые секреты таких желез вызывают токсический эффект при контакте с покровами тела жертвы. Чем энергичнее идёт всасывание ядов с таких покровов, тем эффективнее его действие.

У пассивно-ядовитых животных ядовитые метаболиты вырабатываются в организме и накапливаются в различных органах и тканях (пищеварительных, половых), как, например, у рыб, моллюсков, насекомых. Пассивно-ядовитые и вторично-ядовитые животные представляют опасность только при попадании в пищеварительный канал. Однако существенным различием между ними является постоянство ядовитости для первых и её спорадический характер - для вторых. Таким образом, токсикологическая классификация ядовитых животных может быть представлена следующим образом:



2. Взаимодействие зоотоксинов и организма

При оценке токсичности зоотоксинов важное значение приобретает их путь введения в организм. В естественных условиях пути введения определяются особенностями биологии ядообразующего организма и химической природой токсинов. Белковые токсины (змей, насекомых, паукообразных) вводятся с помощью вооружённого ядовитого аппарата, т.к. многие из них разрушаются ферментами пищеварительного тракта. Токсины небелковой природы эффективны и при поступлении внутрь (токсические алкалоиды амфибий, токсины насекомых, рыб, моллюсков).

Основными компонентами животных ядов являются протеины, многие из которых – ферменты и полипептиды. Они имеют сложную химическую структуру и встречаются в различных сочетаниях. Наиболее токсичным животным ядом считается тетродоксин (рыба фугу). Это сложный протеин с молекулярной массой от 40000 до 80000, вызывающий тяжёлое поражение периферической нервной системы, напоминающее по симптоматике состояние при укусе кобры.

Ферменты являются обязательной составной частью многих зоотоксинов. Фосфолипаза A_2 переводит лецитин в лизолецитин, характеризующийся гемолитическим и цитолитическим действием, что приводит к поражению крови и тканей при укусе змей. α -Аминооксидаза превращает аминокислоты в кетоны, которые активируют тканевую пептидазу, усиливающую деструкцию тканей. Гиалуронидаза помогает другим токсичным компонентам ядов проникать через ткани и быстро распространяться от места укуса по всему организму жертвы.

Протеазы характеризуются геморрагическим и протеолитическим действием, усиливающим общий эффект. Сочетание действия пептидов, полипептидов и аминов ведёт к поражению тканей через их энзимные системы и внутриклеточные структуры, включая сложные взаимодействия со многими биохимическими системами организма. Белки ядов часто вызывают анафилактические реакции, т.к. являются идеальными антигенами. Могут быть антикоагулянтами, нарушая процесс свёртывания крови, способствуя дальнейшему распространению яда.

Зоотоксины, содержащие гликозиды, воздействуют на автономные нервные окончания, вызывая одновременно симптомы поражения нервной, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем.

При укусе многих насекомых выделяются органические кислоты, раздражающие кожу и вызывающие токсический дерматит по типу химического ожога. Сложный состав и быстрая биотрансформация затрудняют качественное и количественное определение животных ядов в биосредах организма.

Яды, выделяемые через ротовую полость животного, обычно служат для нападения и обладают большей токсичностью, чем яды, выделяемые другими частями тела, которые чаще служат для защиты и менее токсичны. При действии зоотоксинов не наблюдается столь выраженной избирательности действия на организм, как у растительных ядов.

Попавший в организм яд распределяется весьма неравномерно. Существенное влияние на распределение токсичных соединений оказывают биологические барьеры, к которым относят стенки капилляров, клеточные мембраны и т.д. При укусах и ужалениях в месте инокуляции яда образуется первичное депо яда, из которого происходит поступление токсинов в лимфатическую и кровеносную системы. Скорость дренирования яда во многом определяет быстроту развития токсического эффекта. Большинство зоотоксинов подвергается в организме биотрансформации. При детоксикации и выведении зоотоксинов из организма основная нагрузка приходится на печень и почки - отсюда широкая распространенность поражения этих органов при отравлении. Частично зоотоксины могут выводиться и другими путями, например, через кожу или с молоком кормящей матери.

Отравления биотоксинами характеризуется определённой специфичностью. Клиническая картина отравлений, вызываемых различными ядовитыми животными, существенно разнится в зависимости от химической природы продуцируемых ими токсинов и механизмов их поражающего действия.

Среди насекомых имеются как активно-, так и пассивно-ядовитые виды. Вооружённым ядовитым аппаратом в виде яйцеклада или жала обладают представители отряда перепончатокрылых - наездники, пчёлы, осы. Большинство жуков содержат ядовитые вещества в гемолимфе. Среди бабочек, встречаются виды, снабжённые примитивным ранящим аппаратом, в основном это гусеницы бабочек, не способные активно ввести яд в тело жертвы. Имаго чешуйчатых пассивно-ядовиты. У двукрылых имеются виды с ядовитым ротовым аппаратом - слепни и другие.

Медоносная пчела. Ужаление одной пчелой очень болезненно, а многочисленные ужаления могут привести к смертельному исходу. Пчелиный яд - сильный аллерген, он ещё в большей степени осложняет картину отравления. Клиническая картина отравления зависит от количества ужалений, их локализации, функционального состояния организма. На первый план выступают местные симптомы отравления: боль и отёк. Отёк особенно опасен при поражениях слизистых оболочек рта и дыхательных путей, т.к. может привести к асфиксии.

Аллергические реакции на пчелиный яд наблюдаются у 0,5-2% людей. У сенсibilизированных индивидов резкая реакция вплоть до анафилактического шока может явиться в ответ на одно ужаление. Первая помощь - удаляют жало из кожных покровов, затем промывают поражённые участки кожи раствором этилового или нашатырного спирта. Хороший эффект дают противогистаминные препараты, однако в тяжёлых случаях необходимо обращаться за медицинской помощью. Людей, подверженных аллергическим ре-

акциям на пчелиный яд, профилактически иммунизируют очищенными препаратами из пчелиного яда.

Шершни. Ужаления шершней вызывают местные (боль, отёк, воспаление) и общие (головная боль, головокружение, сердцебиение, повышение температуры тела и другие) симптомы отравления. Острая боль в месте ужаления, локальная отечно-воспалительная реакция с признаками лимфаденита являются ведущими местными симптомами поражения. Иногда развиваются гигантские отёки, захватывающие не только поражённую конечность, но и прилегающую часть туловища. Отравление может сопровождаться крапивницей, затруднением дыхания, развитием отёка, в тяжёлых случаях анафилактическим шоком. Первая помощь - ужаление шершней, так же как и ужаление пчёлами, вызывает развитие аллергических реакций, требующих проведения десенсибилизирующей терапии, в том числе и профилактической иммунизации.

Токсины рыб (около 400 видов) вызывают картину интоксикации, связанную с поражением пищеварительного тракта, нервной системы и смерть от поражения органов дыхания. Эти отравления связаны с потреблением рыб, живущих в южных морях. В пищевой цепи, ведущей к отравлению человека, большое значение имеют морские бактерии и динофлагелляты. Динофлагелляты, поедаемые рыбами кораллового шельфа, вызывают у человека поражение нервной системы и параличи.

Амфибии относятся к невооружённым активно-ядовитым животным. **Жабы.** У человека попадание яда на слизистые, особенно глаз, вызывает сильное раздражение, боль, конъюнктивит и кератит. Первая помощь - удаляют ядовитый секрет путем обильного промывания.

Жерлянки. При попадании на слизистые покровы ощущается боль, жжение, в некоторых случаях - озноб и головная боль. Первая помощь - обильное промывание.

Общее количество видов змей, обитающих в настоящее время на Земле, близко к 3000. **Обыкновенная гадюка.** Укус гадюки сопровождается развитием местной боли, распространяющегося геморрагического отёка, слабостью, тошнотой, головокружением. Возможно нарушение сердечной деятельности и развитие сердечной недостаточности.

Кобра. При укусе кобры местные явления - боль и отек. При тяжелой форме отравления наблюдается угнетение функций ЦНС, развивающиеся на фоне ослабления дыхания. Отмечаются затруднения глотания, нарушения речи, опущение век. Рефлексы затормаживаются, наступает патологический сон, во время которого резко снимается тактильная болевая чувствительность. Может развиваться асфиксия. Первая помощь - наиболее прогрессивным и эффективным методом лечения отравления ядами змей является применение лечебных противозмеиных сывороток (серотерапия).

3.Токсикологическая классификация ядовитых растений

Ядовитыми принято считать те растения, которые вырабатывают токсичные вещества (фитотоксины), даже в незначительных количествах вызы-

вающие смерть и поражение организма человека и животных. Известно более 10000 видов ядовитых растений, распространённых практически повсеместно. Ядовитые вещества содержатся во всём растении целиком или только в отдельных его частях. Степень ядовитости растения меняется в зависимости от условий произрастания, возраста, фазы вегетации.

Существуют различные классификации ядовитых растений, основанные, главным образом, на специфике состава или токсического действия биологически активных веществ. Среди всего многообразия ядовитых растений выделяют: безусловно-ядовитые, растения (с подгруппой особо ядовитых) и условно ядовитые (токсичные лишь в определённых местообитаниях или при неправильном хранении сырья, ферментативном воздействии грибов, микроорганизмов).

Алкалоиды – основные ксенобиотики растительного происхождения. Токсичность растений обычно связывают с алкалоидами и гликозидами. Это сложные органические соединения, содержащие углерод, водород, азот. Их соли хорошо растворимы в воде и быстро всасываются в желудке и кишечнике. Гликозиды легко распадаются на углеводную (сахаристую) часть и агликаны, некоторые из них являются токсичными веществами. Ряд гликозидов является веществами, способными в определённых дозировках оказывать органо-токсические эффекты.

Так, резерпин (алкалоид раувольфии) — одно из лучших лекарственных средств против гипертонической болезни. Причем фармакологическим действием обладает лишь один из 64 изомеров резерпина. Атропин (алкалоид белладонны, дурмана, белены) обладает способностью расширять зрачок, снимать спазмы кишечника. Хинин (выделенный в 1820 г. из коры хинного дерева) — одно из эффективнейших средств против малярии. Однако даже эти алкалоиды, широко используемые в медицине, при увеличении дозы оказывают сильное отравляющее действие на организм. Другая отрицательная черта большинства алкалоидов — привыкание к ним организма. Именно поэтому отказались от применения в лечебной практике (в качестве местного обезболивающего и наркотического средства) кокаина — алкалоида кока. Эффектами привыкания обладают морфин и печально прославившийся (как главный наркотик) героин. Но об этом мы поговорим чуть позже.

Проблеме изучения токсичности растений посвящён раздел токсикологии — фитотоксикология. Существуют видовые различия чувствительности животных и человека к действию растительных ядов: лошадь и собака переносят на 1 кг массы тела почти в 10 раз большую, голубь — в 100 раз большую, лягушка — в 1000 раз большую дозу алкалоидов опия, чем человек.

По избирательной токсичности растения делят:

- 1) с преимущественным воздействием на центральную нервную систему (ЦНС): аконит, голубой лютик; белена, белодонна, болголов пятнистый, вех ядовитый, дурман, канопля индийская, мак снотворный, табак, чина посевная, чистотел, чилибуха;
- 2) на сердце (ландыш, наперстянка, чемерица);

- 3) на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) (безвременник, волчье лыко, клещевина, крушина, молочай, паслён);
- 4) на печень (гелиотроп, горчак розовый, крестовник);
- 5) на кожные покровы (борщевик, крапива).

Для многих характерно токсическое действие на несколько органов и их систем: ЦНС и сердце (аконит), сердце и ЖКТ (чемерица, наперстнянка), печень и почки (гелиотроп, крестовник).

Один из основных патологических синдромов при остром отравлении ядами растений – это токсический гастроэнтерит. Для многих характерно раздражающее действие на слизистую ЖКТ (тошнота, рвота, диарея, боли), кровоизлияния стенок желудка и кишечника – геморрагический гастрит и энтерит. Всасывание большинства растительных ядов в кровь происходит в нижних отделах тонкой кишки; сапонины при этом вызывают местное раздражающее действие на слизистую, увеличивая скорость их адсорбции.

Токсичным может оказаться перезимовавший в поле картофель (алкалоид соланин, вызывающий диспепсические расстройства); подобные явления развиваются при употреблении в пищу сырой белой фасоли, сырых орехов бука. Токсические свойства может приобретать мёд пчёл, собирающих нектар растений с ядовитой пылью (багульник). Такой мёд вызывает лихорадку, рвоту, диарею.

Белена чёрная. Всё растение и семена (похожи на мак) – ядовиты. Отравление возникает при поедании приятных на вкус маслянистых семян, а также при передозировке лекарственных препаратов белены. Протекает по типу острого психоза с галлюцинациями. Характерны двигательное и речевое возбуждение. Отмечается сухость во рту, сильная жажда, затруднение глотания и мочеиспускания, сердцебиение, тахикардия. В результате нарушения потоотделения поднимается температура. Наблюдается гиперемия кожи лица, расширение зрачков, светобоязнь. При тяжелых формах – нарушение дыхания, потеря сознания, возможен смертельный исход.

Борщевик. Ядовитые органы: всё растение, максимум веществ в наземной части в генеративной фазе. При воздействии на кожу сока борщевика вызывается её воспаление, сходное с солнечным ожогом. Чувствительность к воздействию борщевика индивидуальна. Иногда достаточно 1,5 мин контакта с соком борщевика и 2 мин облучения на солнце, чтобы в течение двух суток развился ожог первой степени. В тяжелых случаях (ожог второй степени) помимо местных симптомов наблюдается озноб, головокружение, головная боль, повышение температуры. На коже образуются обширные пузыри, на месте которых при вторичной инфекции могут возникать глубокие язвы, заживающие очень долго и оставляющие после себя белые рубцы. Кроме того, на теле часто остаются долго непроходящие темные пятна.

Вех (цикута) ядовитый. Ядовитые органы: всё растение, особенно корневище. Через 15-20 мин после попадания яда в пищеварительный тракт развивается головная боль, тошнота, рвота, боли в животе. Характерно чувство холода во всем теле, нарушение равновесия, понижение кожной чувствительности. По мере развития отравления возникают судороги, обильное

выделение густой слюны. Смерть может наступить от остановки дыхания на фоне острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Дурман обыкновенный. Ядовитые органы: всё растение и семена. Основные симптомы: сухость во рту, расстройство глотания, кровавый понос, нарушение функций центральной нервной системы (расстройство ориентации, нарушение краткосрочной памяти, зрачки расширены).

Клещевина обыкновенная. Ядовиты - семена (жмых). Ядовитые свойства обусловлены веществом рицином. Количество рицина в одном семени смертельно для ребенка (8 семян - для взрослого человека). Основные симптомы: тошнота, рвота, боль и жжение в пищеводе и желудке, понос, головная боль, сонливость, возможны судороги. Отмечаются анурия, лейкоцитоз. Рицин вызывает агглютинацию эритроцитов. В тяжелых случаях - коллапс, возможен летальный исход.

4. Ядовитые грибы: микромицеты, макромицеты.

Отравление грибами происходит за счет ядовитых метаболитов - микотоксинов, которые попадают в организм, как при приеме пищи, так и при употреблении лекарственных препаратов (спорынья) или при самолечении (мухоморы, бледная поганка). По морфологическим признакам грибы подразделяются на микромицеты и макромицеты. Среди микромицетов (микроскопических грибов) наиболее вредоносную группу составляют "плесени".

Микотоксины являются вторичными метаболитами микроскопических плесневых грибов. Известно около 250 видов плесневых грибов, которые продуцируют до 120 микотоксинов. Афлатоксины представляют одну из наиболее опасных групп микотоксинов, обладающих выраженным канцерогенным действием. В настоящее время известны афлатоксины B₁, B₂, G₁, G₂ и еще 10 соединений, являющихся производными или метаболитами основной группы. По химической природе афлатоксины являются фурокумаринами. Афлатоксины не разрушаются в процессе обычной кулинарной обработки. Они плохо растворимы в воде, но растворимы в хлороформе, метаноле. Острое токсическое действие афлатоксинов связано с поражением печени. Отдаленные последствия действия афлатоксинов проявляются в виде канцерогенного, мутагенного и тератогенного эффектов. Установлена тесная корреляционная зависимость между частотой и уровнем загрязнения пищевых продуктов афлатоксинами и частотой первичного рака печени среди населения. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, человек при благоприятной гигиенической ситуации потребляет в сутки до 0,19 мкг афлатоксинов.

Охратоксины продуцируются микроскопическими грибами рода *Aspergillus* и *Penicillium*, являются изокумаринами, которые связаны с L-фенилаланином пептидной связью. Охратоксины поражают преимущественно почки. При остром токсикозе патологические изменения возникают также в печени, лимфоидной ткани, пищеварительном тракте. Для охратоксинов описано тератогенное действие, но канцерогенные эффекты пока не установлены.

Трихотеценовые микотоксины (около 40 веществ) продуцируются микроскопическими грибами рода *Fusarium* и по структуре относятся к сесквитерпенам (они содержат основное ядро из трех колец, названное трихотеканом). Эти токсины являются причиной наиболее широко распространенных микотоксикозов среди животных и человека (токсикоз «пьяного хлеба», акабаби-токсикоз, алиментарная токсическая алейкия). Патогенез поражений связан с ингибированием синтеза белков и поражения лизосомальных мембран. Грибы этого рода продуцируют также зеараленон (лактон резорциловой кислоты). Обладает гормоноподобным (эстрогенным) действием.

Микотоксин патулин продуцируется грибами рода *Penicillium* и по химическому строению является 4-гидроксифуропираном. Биологическое действие патулина проявляется как в виде острых токсикозов, так и в виде ярко выраженных канцерогенных и мутагенных эффектов. Считают, что данный микотоксин ингибирует ДНК-зависимую-РНК-полимеразу, т.е. процесс транскрипции. Этот же род грибов продуцирует целый ряд опасных для здоровья микотоксинов – лютеоскирин (ингибирование ферментов дыхательных путей), циклохлоротин (ингибирование ферментов углеводного и белкового обменов), цитреовиридин (нейротоксическое действие), цитринин (нефротоксическое действие).

При микротоксикозах применяют промывание желудка взвесью активированного угля в 2%-ом растворе натрия гидрокарбоната, солевые слабительные.

К макромицетам относится все многообразие шляпочных грибов и гастеромицетов дождевиков. Грибы традиционно принято разделять на съедобные, условно-съедобные, фактически несъедобные и ядовитые. К последним относятся: бледная поганка, мухомор красный, ложные опята.

Бледная поганка. Ядовитые органы: плодовое тело и споры (смертельно ядовиты). Термическая обработка не устраняет токсического действия. Основные симптомы: спустя 1/4-2 суток появляется неукротимая рвота, кишечные колики, боли в мышцах, неутолимая жажда, понос. Возможно появление желтухи и увеличение печени. Пульс - слабый, нитевидный, артериальное давление понижено, наблюдается потеря сознания. В результате токсического гепатита и острой сердечно-сосудистой недостаточности в большинстве случаев - летальный исход. Первая помощь - промывание желудка с активированным углем, последующее назначение 0,1%-ного раствора перманганата калия, клизмы.

Мухомор красный. Ядовитые органы: плодовое тело. Основные симптомы развиваются через 30-40 мин (реже через 2 часа): тошнота, рвота, боли в животе, повышенное пото- и слюноотделение, слезотечение, одышка. Характерно сужение зрачка. При тяжелой форме - понос, слабость, снижение артериального давления, нарушение сердечного ритма, судороги, возможны коллапс и коматозное состояние. Первая помощь - промывание желудка с активированным углем, солевые слабительные.

5. Бактериальные токсины

В результате жизнедеятельности бактерий образуется ряд токсинов, которые загрязняют пищевые продукты и являются причиной большинства острых пищевых интоксикаций. *Staphylococcus aureus* продуцирует семь термостабильных энтеротоксинов пептидной природы. Эти грамположительные бактерии инактивируются уксусной, лимонной, фосфорной, молочной кислотами (рН 4,5), высокими концентрациями поваренной соли (12%), сахара (60-70%), 2-3 часовым кипячением. *Clostridium botulinum* продуцирует семь видов ботулотоксинов пептидной природы и являются облигатными анаэробами с термостабильными спорами. Ботулотоксины инактивируются под влиянием щелочей и высоких температур (80°C -30 мин, кипячение – 15 мин). Ботулизм характеризуется высокой летальностью 7-9%. Сырое молоко, мясо и мясные продукты, вода могут быть причиной возникновения заболеваний, связанных с присутствием патогенных штаммов *Escherichia coli*, которые являются продуцентами термостабильных токсинов полипептидной природы с молекулярной массой от 4 до 10 кДа.

В последние годы считают, что алкогольное поражение печени связано с действием эндотоксинов, образуемых микрофлорой кишечника под влиянием этанола. Молекулярная масса эндотоксина *E.coli* равна 40000 Да. Установлено, что у алкоголиков молекулярная масса этого эндотоксина уменьшается в 3-4 раза. В результате такой эндотоксин всасывается в кровь и по воротной линии поступает в печень. Здесь размер пор фенестрированных мембран гепатоцитов соизмерим с размером молекул эндотоксина, что способствует его поступлению в клетки печени и их повреждению. В эксперименте финские учёные показали, что введение нескольких микрограмм эндотоксина в кровь экспериментальных животных через две недели вызывает типичную картину алкогольного повреждения печени. В странах северной Европы определение эндотоксина в крови людей рассматривается как один из признаков злоупотребления алкоголем.

6. Вирусы и их токсины

Организм способен не только выбрасывать чужеродные вещества, но и утилизировать их, использовать для собственных нужд. И это один из важных механизмов адаптации к длительным химическим воздействиям. Более того, многие из ксенобиотиков незаменимы, они обязаны поступать извне. Организм приспособился включать их не только в обмен веществ, но и в собственные структуры. Таким образом, утилизация подходящих чужеродных веществ — неотъемлемое свойство организма. С этой точки зрения крайне интересна гипотеза профессора К. Г. Уманского об утилизации животными организмами вирусов. Это можно уподобить утилизации витаминов, которые встраиваются в соответствующие ферменты в качестве структурных компонентов. По мнению К. Г. Уманского, аналогичный процесс происходит и с некоторыми вирусами, которые включаются в генетический аппарат клеток как обязательные структурные элементы. Вероятно, не во все организмы и,

разумеется, далеко не все вирусы вторгаются с пользой, всякий знает о вирусных заболеваниях.

Наиболее значимыми представителями вирусов в жизнедеятельности клеток являются онкогены. Онкогены образуются при взаимодействии ретровирусов с клетками. Внедрение генетической информации по программе вируса в геном человека ещё не является предпосылкой для её экспрессии в виде синтеза белков. Может пройти много лет, даже столетий, когда создадутся условия для реализации программы онкогенов. Для этого нужно создать обслуживающие участки ДНК (промоторная, акцепторная, терминаторная зоны полинуклеотидной цепи ДНК) или усилить действие одного из ближайших промоторов. К сожалению, технический прогресс сопряжён с увеличением возможности химическим или биологическим путём экспрессии онкогенов. А это ведёт к изменению фенотипа клетки, опухолевой трансформации и т.д.

Первооткрыватель вирусов Д. И. Ивановский выявил два их основных свойства - они столь малы, что проходят через фильтры, задерживающие бактерии, и их невозможно, в отличие от клеток, выращивать на искусственных питательных средах. По остроумному определению нобелевского лауреата П. Медавара, вирусы — «это плохие новости в упаковке из белка». В значительной степени это действительно так: ведь попавшие в клетку вирусные гены - «плохие новости» приводят к нарушению нормальных процессов в клетке, в ряде случаев к ее гибели, а также к заболеванию всего организма. Недаром свое название вирусы получили от латинского слова *virus* — яд.

Некоторые ДНК и РНК вирусов являются канцерогенными. Наиболее хорошо изучены вирусы полиомы и SV40. Это малые вирусы (геном около 5 kb), циркулярный геном которых кодирует не больше 5-6 белков. При их попадании в клетку возможна ее малигнизация, поскольку белки этих вирусов (Т- и t-подтипы - от слова "tumor") способны тесно связываться с ДНК и нарушать экспрессию генов.

ГЛАВА 9 КСЕНОБИОТИКИ В БЫТУ

Опасные ксенобиотики - это, прежде всего те, которые представляют непосредственную угрозу для здоровья человека. Проблема большинства опасных веществ, изделий и препаратов состоит в том, что мы не ощущаем вреда, который они причиняют непосредственно в данный момент. В течение длительного времени опасность существует на незначительном уровне. Радикальное решение данной проблемы будет найдено по мере утверждения в общественном сознании необходимости введения новых, экологически безопасных технологий. Основные группы ксенобиотиков, с которыми сталкивается человек, отражены на схеме (Рис. 3):

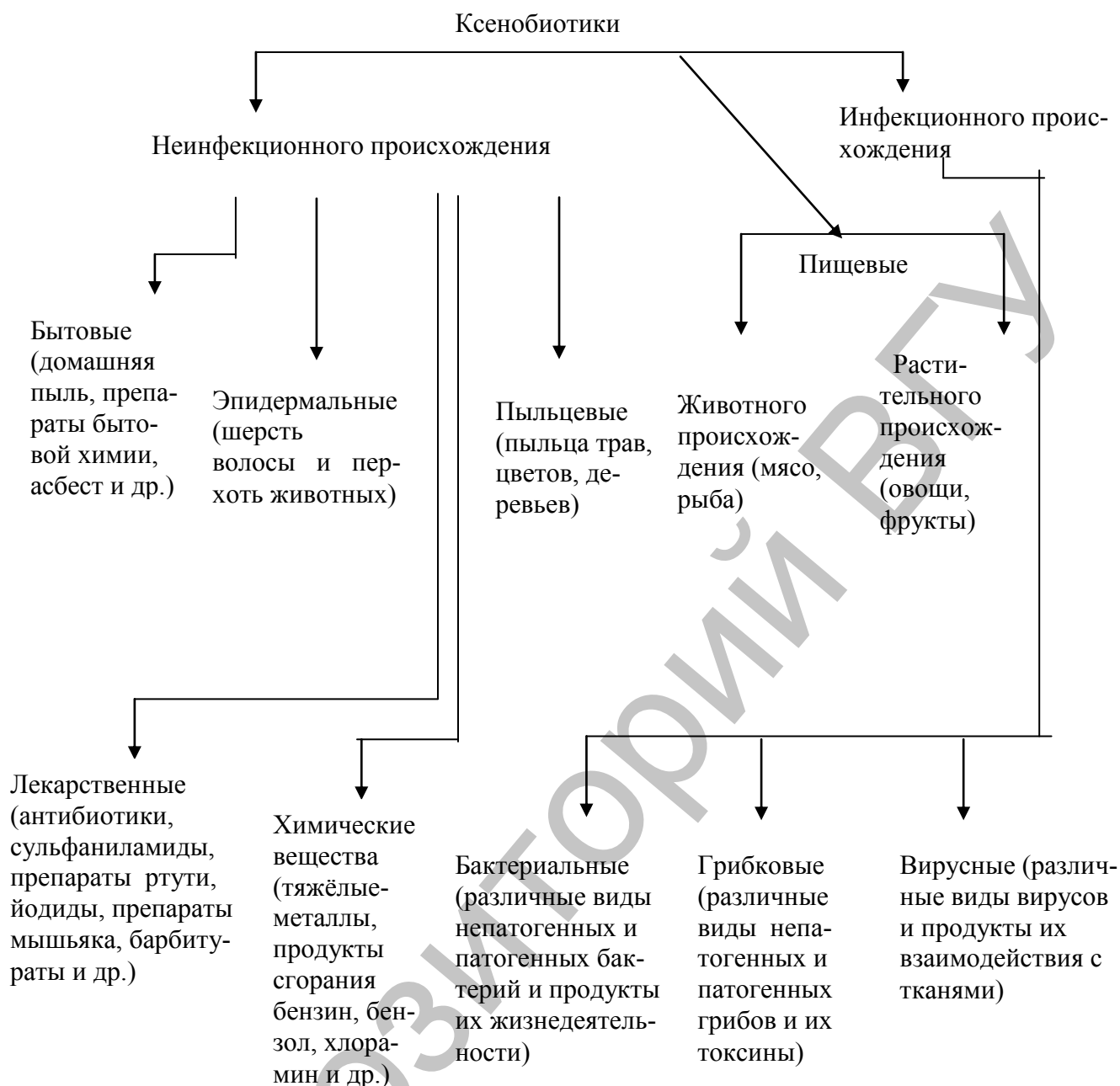


Рис. 3. Схема классификации ксенобиотиков

Рассмотрим подробнее основные группы «бытовых» ксенобиотиков.

Препараты бытовой химии

Бытовые химические препараты облегчают домашний труд, но пользоваться ими следует осторожно. К ним относятся:

- **косметические средства** (лосьоны, одеколоны, восстановители для волос). В их состав входят различные спирты, оказывающие токсическое действие на центральную нервную систему;
- **инсектициды** (средства борьбы с вредными насекомыми - хлорофос, карбофос, дихлофос "Прима", "Антимоль"). При тяжелых отравлениях ими пострадавший теряет сознание, у него появляются судороги, уменьшается число сердечных сокращений, развивается мышечная

слабость, снижается артериальное давление, может произойти остановка дыхания. Для интоксикационного отравления характерны головокружение, тошнота, рвота, расстройство зрения, психическое возбуждение;

- **репелленты** (препараты против летучих насекомых). Попадание их в человеческий организм является причиной тяжелых осложнений, поскольку диметилфталат, входящий в состав репеллентов, превращается в организме в метиловый спирт, который затем распадается на ряд токсичных продуктов (муравьиная кислота, формальдегид). Человек теряет сознание, нарушается деятельность органов дыхания и, как правило, поражается зрительный нерв, что грозит слепотой.

Тяжелые металлы

Некоторые товары и препараты, используемые в быту, содержат тяжелые металлы. Например, неорганические пигменты красок представляют собой соединения – алюминия, ванадия, хрома, бария, свинца, меди, сурьмы, кадмия, олова. Соединения тяжелых металлов используются в качестве стабилизаторов и катализаторов при получении полимерных материалов, из которых изготавливают синтетические ткани, пластмассы, резину. Косметические препараты также содержат тяжелые металлы: например, пудра - оксид цинка, тени для век - высокодисперсный порошок алюминия.

Применение тяжелых металлов в производственных процессах обуславливает их присутствие в большом количестве в потребительски изделиях. **Главные источники поступления тяжелых металлов в ваш дом** - вода, выхлопные газы и краски.

Во многих городах промышленные отходы, содержащие тяжелые металлы, сбрасываются прямо в воду или почву, что приводит к загрязнению водоемов. Свалки и места захоронения отходов загрязняют тяжелыми металлами подземные воды. Разработка полезных ископаемых - еще один источник загрязнения ими подземных вод. Так что живете ли вы в селе или в городе, у вас есть определенные шансы подвергнуться воздействию опасных для здоровья количеств тяжелых металлов. В связывании и обезвреживании металлов принимает участие белок печени металлотионеин. Высокое содержание остатков цистеина в металлотионеине обеспечивает его высокое сродство к ионам двухвалентных металлов: Cd^{2+} , Cu^{2+} , Hg^{2+} и Zn^{2+} . Ионы этих металлов способны индуцировать биосинтез металлотионеина. Это свойство использовано в разработке биотеста для мониторинга металлов в водных средах; в качестве тестирующего объекта в этом случае используют моллюсков, обитающих в загрязнённой воде. В их тканях оценивать содержание металлотионеина и по нему судят о степени загрязнения внешней среды ионами тяжёлых металлов.

Многие думают, что фильтры на водопроводном кране способны очистить от них питьевую воду. Но лишь некоторые специальные фильтры обеспечивают такую очистку. Избегайте употреблять для питья воду из крана с горячей водой: из него течет не питьевая, а техническая вода.

Главная проблема, связанная с тяжелыми металлами в красках, - свинец. Чаще всего жертвами отравления свинцом становятся дети. Решение этой проблемы очевидно - не использовать краску, содержащую свинец. Однако если в вашем доме что-то уже окрашено такой краской, первое, что надо сделать, это удалить старую, облупившуюся краску, а затем покрыть поверхность краской на водной основе.

Краску, содержащую свинец, легко обнаружить по трещинам и характерному шелушению. Отставшие кусочки очень ломки. В любом случае сделайте все возможное, чтобы уберечь детей от воздействия свинца. Они в десять раз более подвержены ему, чем взрослые. Если вы не хотите, чтобы ваши близкие подверглись воздействию тяжелых металлов, следуйте нашим рекомендациям:

- помните, что один из главных источников тяжелых металлов - аккумуляторные батареи;
- изделия из полимерных материалов также содержат тяжелые металлы. Чем дольше и чаще вы их используете, тем больше увеличиваете проблему загрязнения окружающей среды тяжелыми металлами;
- пары металлической ртути опасны при вдыхании и легко проникают через кожу; для выведения ртути необходим пищевой рацион, включающий продукты, богатые цинком и селеном, аскорбиновой кислотой и медью, протеином и цистеином;
- для выведения кадмия необходимо применять пищевые рационы, богатые белками, серосодержащими аминокислотами, аскорбиновой кислотой, цинком, железом, медью, селеном. Хорошие результаты дают ультрафиолетовое облучение, употребление белков, дрожжей, соевой муки, кальция.

Летучие органические соединения

В настоящее время, когда в мире используются сотни тысяч химических веществ, даже химикам трудно уследить за всевозможными опасностями, которые от них исходят.

Летучие органические соединения - токсичные химические вещества, которые могут находиться в воздухе в газообразном состоянии. Являясь побочными продуктами промышленных процессов, они нередко применяются в самых разных видах продукции. Летучие органические соединения представляют серьезную опасность для здоровья, так как вступают во взаимодействие с химическими соединениями, присутствующими в организме. Самые распространенные источники этих соединений - растворители, чистящие и дезинфицирующие средства, краски, клеи, пестициды.

Хлорсодержащие растворители. В современном мире хлорорганические растворители применяются в огромных количествах. Наиболее часто используют **метиленхлорид**. Это соединение включено правительством США в список веществ с предполагаемой канцерогенностью. Поэтому лучше по возможности использовать нейтральные чистящие средства.

В быту контакт с галогенсодержащими углеводородами возможен не только в случае применения растворителей, но и при пользовании различными изделиями. 1,2-дихлорэтан, 1,2,4-трихлорбензол, гексахлорбензол, 3-хлор-1,2-пропандиол используются при производстве пластмасс, смол, резины и других весьма распространенных бытовых материалов и изделий. Многие из них (посуда, упаковка, изоляция электропроводов) изготовлены из поливинилхлорида, выделяющего токсичный мономер - винилхлорид, который поражает нервную и сердечно-сосудистую системы. Кроме того, это вещество обладает канцерогенными свойствами.

Некоторые алифатические галогензамещенные углеводороды высокотоксичны, и все они в разной степени обладают наркотическими свойствами. Насыщенные (предельные) соединения этой группы, например тетрахлорид углерода и тетрахлорэтан, опасны для почек и печени.

Из ароматических хлорсодержащих углеводородов наиболее часто используется **хлорбензол**. Эта легковоспламеняющаяся жидкость имеет сильное воздействие на нервную систему. Вдыхание ее паров может привести к потере сознания. Ряд хлорзамещенных нафталинов поражает печень, вызывая токсическую желтуху.

Вот некоторые основные правила, которые помогут вам снизить вредное воздействие летучих органических соединений:

- выбирайте краски, не содержащие органических растворителей;
- используйте традиционные чистящие средства: мыло, буру, питьевую и кальцинированную соду;
- применяйте органические удобрения растительного и животного происхождения. Обходитесь без пестицидов.

Если вы вынуждены работать с летучими органическими соединениями, необходимо всегда:

- хорошо проветривать помещение;
- защищать свои глаза и кожу;
- при попадании вещества на кожу тщательно промыть это место водой.

Хлорпроизводные ароматические углеводороды (пентахлорбензол, гексахлорбензол, 1,2,4-трихлорфензол) представляют опасность из-за возможного образования в процессе их синтеза побочного продукта - **диоксина (2,3,4,8-тетрахлородибензол-н-диоксин)**. Диоксин также присутствует в качестве примеси в 2,4,5-трихлорфеноле, используемом при производстве бактерицидных и гербицидных препаратов.

Формальдегид

Это химическое вещество чаще всего встречается в строительных материалах как примесь. С воздействием формальдегида связывают ухудшение состояния органов дыхания, ощущение головокружения, усталости и тошноты. По данным лабораторных исследований, он провоцирует возникновение онкологических заболеваний.

Формальдегид выделяется из прессованных плит, используемых в конструкциях настила полов, панелей, столов, шкафов и другой мебели. Пары формальдегида могут также выделяться из клея, ковровых покрытий, некоторых текстильных изделий и дезинфицирующих средств. Особенно опасны новые вещи. Конечно, лучший способ избежать контакта с формальдегидом - не пользоваться изделиями, которые его содержат. Вот несколько советов о том, как уменьшить воздействие этого опасного вещества:

- озеленяйте свой дом, выращивайте побольше растений. Они поглощают формальдегид и другие вещества, загрязняющие воздух в помещениях;
- установлено, что филодендроны и клеомы особенно активно поглощают формальдегид;
- хорошенько проветривайте свое жилище;
- покройте поверхность стен и панелей, содержащих формальдегид, естественным уплотнителем (герметиком) типа шеллака (натуральная смола).

Продукты сгорания

При неполном сгорании органических веществ, содержащих углерод и водород, образуются **полициклические ароматические углеводороды (ПАУ)**. Они могут быть обнаружены везде - в почве, воздухе и воде. ПАУ насчитывают сотни соединений. И они особенно настораживают, поскольку многие из них являются **канцерогенами**. Помимо рака, ПАУ вызывают бронхиты, дерматиты.

Фенантрен содержится в сигаретном дыме. Некоторые его алкильные производные являются канцерогенами. 1,2-бензапирен содержится в загрязненном городском воздухе, каменноугольном пеке (14 мг/г), выхлопных газах (4 мкг/м³ или 74 мг/г в конденсате), табачном дыме, (30 нг в дыме одной сигареты), отработанном автомобильном масле (55 мкг/г); 1,2-бензапирен и алкильные производные - сильнодействующие канцерогены.

Самыми распространенными загрязнителями являются следующие продукты сгорания:

- вещества, содержащиеся в сигаретном дыме;
- монооксид углерода - из-за плохой вентиляции газовых плит, а также загрязнения воздуха выхлопными газами машин;
- вещества, содержащиеся в твердых частицах продуктов сгорания автомобильных двигателей, печей сжигания отходов и центральных систем отопления.

Сигаретный дым в доме - прямая угроза здоровью. Установлено, что вторичный дым, т.е. дым в помещении, который вдыхается некурящими, наносит серьезный вред человеческому организму. Он содержит тяжелые металлы, твердые частицы, монооксид углерода, диоксид углерода и многие другие побочные продукты горения, повсеместно признанные вредными для человека. Поэтому люди, живущие вместе с курильщиком, почти в такой же

степени рискуют своим здоровьем, как и он сам. Курящие родители должны понимать, что сигаретный дым наиболее опасен для детей, в том числе для плода. И нужно принять все меры, чтобы уберечь потомство от его воздействия.

Успехи в развитии физико-химических методов исследования (хроматография, масс-спектрометрия, хромато-масс-спектрометрия) органических соединений позволили установить точный химический состав и молекулярные механизмы отравляющего действия табачного дыма на организм (табл. 8).

Таблица 8

Некоторые органические соединения, содержащиеся в табачном дыме

Органическое соединение	Концентрация, мг/м ³	Показатель загрязнения, ПДК	Органическое соединение	Концентрация, мг/м ³	Показатель загрязнения, ПДК
Изопрен	39,38	39,4	Хлорметан	9,58	47,9
Ацетон	25,9	74	Метилвинилкетон	4,66	15,6
Изобутилен	18,40	9,2	2-Метилбутен-1	4,40	2,90
Бутен-1	15,32	10,2	Пропионитрил	4,19	4,20
Толуол	15,28	25,5	Изопентан	4,15	0,2
Пропилен	15,02	10	Циклогексан	4,14	29,6
2-Бутанон	14,5	41,4	м- и п-ксиолы	6,48	32,4
Стерол	3,11	10,37	Циклогексадиен	3,38	77,6
Бензол	12,95	16,2	3-метилбутаналь	3,63	3,63

Оказалось, что в этом дыме находится 91 органическое вещество, причем концентрация большинства из них в табачном дыме выше, чем предельно допустимая концентрация (ПДК) этих соединений в воздухе. Например, концентрации стирола и пропионитрила превышают ПДК этих соединений в атмосферном воздухе в 1037 и 412 раз соответственно.

Установлено, что в процессе термического разложения никотина и других веществ, содержащихся в табаке, которое происходит при курении, образуется от 900 до 1200 твердых и газообразных соединений. Вместе с табачным дымом они попадают в организм не только курящих, но и находящихся с ними в одном помещении некурящих людей. Вред от табачного дыма для них ненамного меньше, а в ряде случаев больше, чем для курящих. Организм курильщика уже адаптировался и по мере сил выработал (хотя и слабые) защитные действия против табачного дыма. Опасные пределы (гигиеническая значимость) загрязнения воздуха табачным дымом для некурящих людей определяются — 0,07 мг/м³ — предельно допустимая концентрация органических веществ в воздухе, выше которой наступают вредные для здоровья человека последствия. При этом у некурящих слезятся глаза, першит в горле,

болит голова. Наиболее изучено разрушающее действие на организм самого вредного компонента, содержащегося в табаке, — никотина.

Механизм действия никотина на здоровье человека

С позиций физикохимии процесс курения — это сухая перегонка табачных листьев, при которой образуются вещества, относящиеся к различным классам органических и неорганических соединений. Структуры их различны, общее лишь одно — все они поражают те или иные «цели» в организме. «Мишенями» в первую очередь становятся самые важные клетки организма — нервные клетки, клетки крови и мозга, легких.

Никотин по своему строению близок ко многим необходимым для организма соединениям (рис. 4), например:

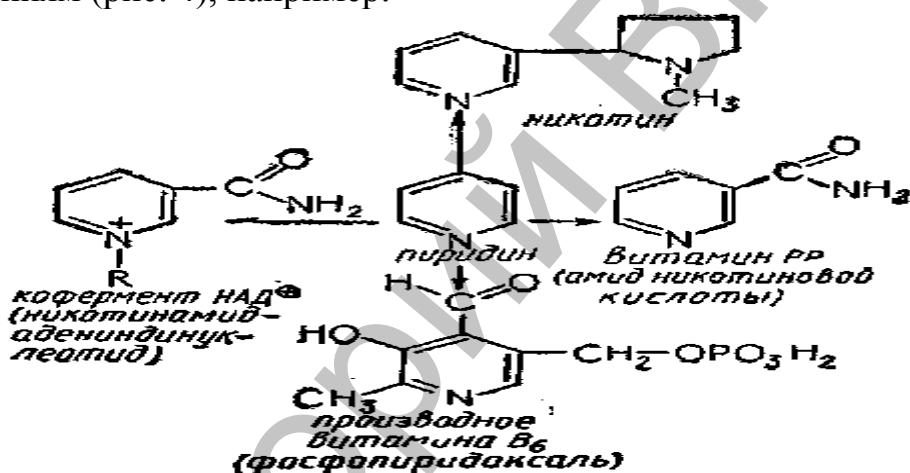


Рис. 4. Пиридин и его производные

Как видно из рисунка 4, все эти соединения содержат общую структурную единицу — пиридиновое кольцо. Именно «молекулярная маскировка» помогает никотину блокировать наиболее важные жизненные процессы (дыхание, кровообращение и т.д.), в которых участвуют подобные ему, по структуре метаболиты (коферменты, витамины и др.), а также препятствовать эффективному действию противотуберкулезных лекарственных средств: фтивазида, тубазида и др.

Компоненты табачного дыма поражают просветы легочных альвеол — пузырьков с очень тонкими стенками, которые при вдохе заполняются воздухом. Стенки этих пузырьков состоят из поверхностно-активной пленки — сурфактанта. Сурфактант не только поддерживает своды всех альвеол, но и защищает легкие от действия инородных частиц. Сурфактант обволакивает эти частицы и тем самым способствует выведению их из организма. Сложнее всего сурфактанту бороться с табачным дымом, так как образующие сурфактант поверхностно-активные вещества практически беззащитны против многочисленных химически неоднородных компонентов табачного дыма. Тут и кислоты, и основания, и окислители, и восстановители, и радиоактивные элементы, попавшие в табак из внешней среды (табл.9).

Наиболее ядовитое вещество, содержащееся в табаке, никотин относится к классу оснований. Это азотсодержащее гетероциклическое соедине-

ние — алкалоид. Все алкалоиды обладают сложным строением и оказывают сильное физиологическое действие на организм человека.

Таблица 9.

Вредные для здоровья человека последствия курения

Компоненты табачного дыма	Вызываемые нарушения
Нервно-сердечные яды	Болезни сердца и крови; нервно-психические заболевания.
Радиоактивный полоний	Раковые заболевания; болезни крови и лёгких.
Канцерогенные смолы	Раковые заболевания; повреждение зубной эмали, воспаление слизистых оболочек рта.
Угарный газ	Нарушение дыхания
Синильная кислота	Отравление всего организма
Мышьяк	Отравление всего организма
Никотин	Отравление всего организма
Стирол	Нарушение слуха и зрения; поражение органов осязания.

Содержание никотина в листьях табака составляет - 8%. Он (как и анабазин из листьев ежовника) настолько токсичен, что с успехом применяется в качестве так называемых контактных инсектицидов для борьбы с вредными насекомыми. Контакт даже наружных покровов насекомых с этими препаратами приводит к их гибели. Эффективная доза действия никотина, намного меньше его содержания в табаке. В листьях табака содержится несколько граммов никотина в виде солей уксусной, яблочной и лимонной кислот.

Как и любой нервный яд, никотин (в очень малых дозах) сначала как бы подстегивает нервную систему (эффект возбуждения), а затем подавляет ее (эффект угнетения). Причем и здесь, как и при действии наркотиков, доза подстегивания (в результате привыкания) возрастает, все, более приближаясь к дозе, вызывающей угнетение. От подстегивания нервной системы одной сигаретой курильщик неумолимо переходит к двум, трем и т. д. Организм дает знать о начале этой фазы (смыкание эффектов возбудимости и угнетения) такими симптомами, как слабость, сердцебиение, едва заметное дрожание рук. Облик застарелого курильщика, как и его болезни (результат поражения дыхательной, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем), мало чем отличается от облика и характера больного, страдающего алкоголизмом или наркоманией.

Что же в структуре никотина губительно действует на организм? Каковы молекулярные механизмы взаимодействия никотина с химическими компонентами клетки? Установлено, что эффект токсического действия никотина (как и других наркотирующих средств) начинается с процессов взаимодействия молекулы никотина и продуктов ее метаболизма с биологическими мембранами клеток, и в первую очередь клеток мозга и легких. На поверхности клеточных мембран имеются специальные рецепторы (своеобразные

«посадочные площадки»). Возможно, отравляющее действие никотина начинается с того, что его молекулы занимают «чужие посадочные площадки», предназначенные для контакта со структуродобными никотину важными метаболитами организма.

Знание этих вопросов, так же как и сведения о содержании химических соединений в табачном дыме, позволяет установить пределы «химической нагрузки» на курящих и рассчитать концентрации вредных соединений в помещении. Выявление взаимосвязей между химической нагрузкой, состоянием здоровья и заболеваемостью является необходимым шагом на пути профилактики и лечения таких заболеваний века, какими являются курение, алкоголизм и наркомания. По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), курение (вид бытовой наркомании, бытовой порок) признается наиболее распространенной причиной смерти и величайшей опасностью для здоровья (табл. 10).

Таблица 10

Курение и смертность

Количество сигарет в день	Смертность (на 100 тыс. человек)
0,5 пачки	95,2
0,5 — 1 пачка	107,8
1 — 2 пачки	229,2
Более 2 пачек	264,2
Некурящие	12,8

Очевидно, наилучший способ уберечься от воздействия сигаретного дыма - это бросить курить или избегать общества курильщиков. Однако, если вы или кто-то из вашей семьи курит, положение осложняется. Вот несколько простых способов, с помощью которых можно уменьшить воздействие сигаретного дыма:

- если вы курильщик, старайтесь не курить в квартире, служебном помещении. Даже если вы выйдете с сигаретой на балкон, это уже значительно обезопасит окружающих;
- если вы не курите, добейтесь запрещения курения возле вашего рабочего места. Иногда табличка на двери "Не курить" бывает эффективным сдерживающим средством;
- ни в коем случае не допускайте курения возле детей: они значительно более подвержены воздействию сигаретного дыма.

Другая серьезная угроза загрязнения воздуха в вашем доме - плохая вентиляция в помещениях, где установлены плиты, печи или камины. Обычно для кухонных плит используют природный газ. При его горении расходуется много кислорода, и выделяются загрязняющие вещества.

Самое важное - обеспечить хорошую вентиляцию там, где установлена газовая плита. Если у вас нет вытяжной установки, то при включенной газовой плите нужно всегда держать приоткрытым окно. То же относится к печам, которые топят углем или дровами. Если в вашем доме имеется вентиля-

ционная труба, проследите, чтобы она была открыта и чиста. Фильтры, установленные в этих трубах, постепенно забиваются грязью и жиром. Регулярно проверяйте фильтры и мойте их водой с мылом.

А тем временем вот несколько советов, как обезопасить себя сегодня:

- к сожалению, большинство жилых домов расположено вдоль улиц с интенсивным движением, лучше расстаться с такой квартирой, непосредственно обращенной в сторону перегруженной транспортом улицы. Уровень воздействия токсичных газов сильно уменьшится, даже если вы переедете на несколько сотен метров от автострады;
- по той же причине лучше уехать из района, подверженного прямому воздействию дыма от мусоросжигающих заводов и дымовых труб. Прежде чем вы примете решение о переезде в новый район, узнайте о преобладающем там направлении ветра;
- если вы живете в доме, расположенном на улице с интенсивным движением транспорта, старайтесь открывать окна, выходящие во двор;
- в часы пик закрывайте окна, выходящие на улицу.

Асбест

Асбест широко применялся в строительных материалах как изолятор при настиле полов и покрытии крыш, в облицовочных и огнеупорных панелях. Асбестовые волокна, попадая в легкие, вызывают рак. Последствия воздействия асбеста обычно проявляются через 10-30 лет, и порой трудно бывает проследить прямую связь между асбестом и возникшим заболеванием конкретного человека. Асбест интенсивно использовался в Америке, Европе и Азии, пока не были выявлены его токсические свойства. В последнее время, как временное решение проблемы, стараются оставлять асбест на месте и изолировать его.

Научно-технический прогресс, который ведет к ускорению социально-экономического развития общества, в том числе к улучшению условий труда подчас таит в себе потенциальную опасность усугубления действия вредных для организма веществ, факторов и процессов в связи с возрастанием их интенсивности и распространенности.

Пыль

Запыленность в городах чрезвычайно высокая, что объясняется многими причинами: отсутствием контроля за движением дизельного транспорта и сжиганием мусора; отсутствием фильтров на большинстве заводских труб; плохим покрытием улиц, часто мощенных камнем, использованием открытых грузовиков для перевозки грузов по городу, в том числе мусора, и, наконец, сжиганием угля для отопления жилых помещений.

Пыль постоянно раздражает дыхательные органы и слизистые оболочки, вызывая хроническое болезненное состояние, подобное аллергии или заболеваниям простудно-вирусного происхождения. Кроме того, пыль обладает канцерогенными свойствами.

Только долгосрочные организационные меры способны снизить уровень запыленности в городах. А пока стоит воспользоваться полезными советами:

- боритесь с пылью в ваших квартирах, регулярно протирайте все поверхности в доме тряпкой, смоченной в мягком мыльном растворе;
- вытирайте пыль после того, как проведете уборку пылесосом, а не наоборот;
- если у пылесоса плохой фильтр или мешок для сбора мусора переполнен, значит, пылесос работает неэффективно. Удостоверьтесь, что он исправен и готов к эксплуатации, иначе уборка может иметь скорее отрицательный, чем положительный эффект;
- если вы живете в районе с интенсивным транспортным движением или вблизи промышленных предприятий, используйте марлевую ткань на окнах и регулярно стирайте ее.

Естественные воздушные аллергены (опасный ксенобиотический компонент) встречаются в окружающей среде как вне, так и внутри помещений. В последнем случае наиболее значительна роль домашней пыли. Уникальность ее в том, что она представляет собой многокомпонентную систему, которая включает вещества животного, растительного и микробного происхождения: пыльцу и части растений, фрагменты микрочлещей, грибов, перхоти домашних животных, синантропных насекомых, водорослей и т.д.

Наиболее аллергенными ксенобиотиками (по результатам комплексного аллергологического тестирования) являются домашняя пыль, клещи (*Dermatophagoides*), тараканы, эпидермальные аллергены. Аллергенные клещи встречаются в 50%-64,5 квартир больных бронхиальной астмой (БА) и ринитом, причем частота встречаемости клещей в жилищах, где живут больные бронхиальной астмой с сенсibilизацией к клещам, достигает 81,8%. Комплексным аллергологическим обследованием доказано, что аллергию к домашней пыли имеют 70,9% больных атопической БА, среди которых сенсibilизировано к: *D.farina* – 5,3%, *D.pteronysinus* – 1,5%, обоим клещам – 84,7%, перу подушек – 68,9%, библиотечной пыли – 63,6%, тараканам – 68,4%, *A.tenuis* – 24,0%, *R.nigricans* – 38,0%, *A.flavus et niger* – 28,6%, *P.tardum* – 25,4%, без аллергии к домашней пыли, выявлена сенсibilизация к: грибам (54,1%), *D.farina* (10,2%), *D.pteronysinus* (4,1%), обоим клещам (12,2%), тараканам (12,2%), перу подушек (3,0%), эпиталлергенам (4,1%).

Сенсibilизация к нежалящим насекомым, обитающим в жилище человека

И.С. Гущин и В.Г.Читаева, полагают, что представители не менее чем 10 отрядов насекомых могут быть причиной ксенобиотических травм. Природа аллергенов насекомых изучена мало. Основными путями воздействия насекомых на организм человека являются ингаляции частиц тела или продуктов жизнедеятельности насекомых, прямой контакт с секретом слюнных желез и пищеварительного тракта. Сенсibilизация к насекомым у больных БА велика. У 10,2% больных БА были выявлены положительные кожные

пробы с аллергенами насекомых. Для средней полосы принципиально важны те, которые встречаются в жилище человека круглогодично. К таким особям относятся тараканы - отряд *Blattoptera*. Тараканы в некоторых случаях могут быть единственной причиной БА; несколько чаще она встречается у представителей бедных слоев населения. Путем гель-хроматографии удалось установить, что аллерген рыжего таракана (*Blatella germanica*) представляет собой фракцию с М.м. 36 кДа; этот аллерген отличался от аллергенов других насекомых. Тела и фекалии *Blatella germanica* содержали сходные аллергенные фракции, с присутствием изоформ, различающихся по изоэлектрической точке. На аллергене таракана идентифицировано 2 неперекрывающихся аллергенных эпитопа. Имеется выраженное сходство между аллергенами разных видов тараканов. R.P.Stankus с соавт. в серии работ показали, что аллергены 2 видов тараканов - *Periplaneta Americana* и *Blatella germanica* имеют сходные аллергены с М.м. 12500-75000 Да, с изоэлектрическими точками 3,5 и 4,15-4,55. Эти 2 аллергена являются основными и связывают 90% сывороток больных БА, чувствительных к тараканам.

Сенсибилизация к грибковым ксенобиотикам

В патогенезе грибковой БА значительную роль играют плесневые грибки, сенсибилизация к которым развивается и при отсутствии поражения трахеобронхиального дерева. Известно 4 основных класса грибов, ответственных за сенсибилизацию организма; наиболее часто встречается чувствительность к фикомицетам (ризопус, мукор и др.), несовершенным грибам (альтернария, пенициллиум, аспергиллус и др.). Данные о частоте сенсибилизации к грибам у больных БА противоречивы. В.С. Брысин выявил кожные положительные пробы с аллергенами из грибов альтернария, аспергиллус, кандида у 33,5% больных БА. Положительные кожные пробы к грибам подтверждаются бронхопровокационными тестами и радиоаллергосорбентным методом только в 5-10% случаев заболевания БА. Повышенная чувствительность чаще выявляется на грибы рода альтернария, кладоспориум, пенициллиум, аспергиллус, ризопус, кандида, мукор; большая часть авторов полагает, что наиболее частой причиной заболевания является грибок альтернария. При постановке прик-теста с аллергеном *Alternaria*, 5,9% из 611 больных аллергическим ринитом и БА, имели положительные реакции. Другие исследователи обнаружили, что частота сенсибилизации у больных БА и аллергическим риносинуситом встречается: к кладоспориум - в 82%, кандида - 71%, альтернария - 69%, ризопус - 65%, пенициллиум - 63%, мукор - 36%. В целом, частота положительных реакций с грибковыми аллергенами колеблется в широких пределах: от 10 до 62%.

В Европейских странах наибольшее значение для аллергологической практики имеют грибы рода альтернария, аспергиллус, кладоспориум, пенициллиум, кандида. Некоторые авторы отмечали корреляцию между частотой выделения грибов из мокроты больных и из домашней пыли и воздуха, другие - нет. Поскольку и мицелий, и споры грибов могут содержаться в домаш-

ней пыли, то, по крайней мере, в части случаев бытовая аллергия может опосредоваться грибковой сенсibilизацией.

Гиперчувствительность к эпидермальным ксенобиотикам

Атопические реакции на эпидермальные аллергены связывают с содержанием животных в доме. Не всегда кожные пробы совпадают с клиническими проявлениями: в группе школьников положительные пробы выявлены в 5,7% случаев, однако среди больных БА гиперчувствительность обнаружена у 57%. Наиболее часто она встречается к аллергенам кошек. Основным аллерген выделяется с мочой и слюной животного, а также присутствует в шерсти. В отличие от кошачьих, аллергены собак плохо охарактеризованы. В настоящее время эксперты ВОЗ проводят интенсивные мультицентровые исследования по стандартизации аллергенов волос и перхоти собак - *Canis domesticus*. Y. Boutin с соавт. показали, что между основными аллергенами собак и кошек обнаруживается перекрестная реактивность. Аллергены других видов животных имеют существенно меньшее клиническое значение: оно увеличивается, если пациент работает с животными, либо содержит их в доме.

Противоречивы сообщения о взаимоотношениях сенсibilизации к домашней пыли и грибам. Наиболее часто пациенты данной группы были чувствительны к *R.nigricans* – 38,0%; существенно выросла (по сравнению с общей группой включенных в исследование лиц) группа сенсibilизированных к аспергиллусу *A.flavus et niger* - до 28,6%.

Ксенобиотики клещевого происхождения

Изучение взаимодействия организма с чужеродными химическими веществами одна из важных проблем экологии человека. Значительным ксенобиотиком являются аллергены домашней пыли. Важнейшим компонентом, определяющим аллергенность домашней пыли являются клещи. Помимо домашней пыли, они заселяют сельскохозяйственные помещения, пищевые продукты (муку, крупу), корм для животных.

Акарологические исследования свидетельствуют о повсеместном распространении клещей домашней пыли в жилищах человека. Для каждого региона характерны свои особенности в распространенности клещей домашней пыли, доминирование определенных видов, что связано с климатогеографическими особенностями местности, чертами бытовой и социальной организации проживающего населения.

Клещевые аллергены в дыхательные пути попадают при встряхивании постельных принадлежностей, уборке квартир, чистке ковров. При этом составные части высохших и разрушившихся клещей поднимаются вверх и вдыхаются с воздухом. В связи с тем, что аллерген клещей постоянно присутствует в жилище человека, первый шаг в управлении численностью клещей состоит в обнаружении источников максимального загрязнения домашней пыли, определении количества и видового разнообразия клещей, с целью выявления доминирующих видов. В дальнейшем, в зависимости от

уровня загрязнения, возможен подбор соответствующих мер по снижению клещевого загрязнения. Оценка содержания гуанина в домашней пыли, который выделяется с фекалиями паукообразных, может служить мерой загрязненности жилища микроклещами. Средний его уровень в жилище больных БА составил $0.76 \pm 0.119\%$, а здоровых – $0.31 \pm 0.040\%$ ($p < 0.01$). Высокий уровень загрязнения (более 0.45%) определяется в образцах пыли 74,1% больных БА и 33,3% здоровых.

В настоящее время разработано и рекомендуется для борьбы с клещами большое количество методов. Комплекс противоклещевых мероприятий включает обработку зараженных клещами объектов таким образом, что бы либо уничтожить всех клещей и удалить старые аллергены, либо иммобилизовать и клещей и аллергены с помощью непроницаемой для них упаковки.

Изучена активность некоторых натуральных и синтетических дубильных веществ (бензилбензоат, таниновая кислота, спирты), а также композиций, составленных на их основе. Эти соединения обладают свойствами неспецифических денатурирующих агентов для аллергенных субстанций. Показано, что таниновая кислота вызывает повреждения поверхностей клеточных мембран. При этом 1%-й раствор таниновой кислоты не оказывает раздражающего действия на слизистые оболочки дыхательных путей. При последовательном воздействии на пыль сначала таниновой кислотой, а затем стиральным средством, пыль полностью освобождается от аллергенов.

Клещи погибают при температуре около 50°C и выше. Дударевым А.Н. показано, что уже при температуре $38-40^{\circ}\text{C}$ при 24-часовой экспозиции, даже при относительной влажности 80% погибают около 90% клещевой популяции, а оставшиеся теряют способность к размножению. Такие условия достигаются при выдерживании матраца в течение нескольких часов под прямыми солнечными лучами, что способствует гибели клещей или частичной их элиминации и инактивации аллергенов. Простым способом борьбы с клещами домашней пыли (КДП) является проглаживание одеял, верхней одежды и постельного белья горячим утюгом.

Для удаления клещей из пыли в квартирах рекомендуется обрабатывать пылесосом матрацы и одновременно мягкую мебель не менее 2 раз в неделю, причем предпочтительнее сухая уборка. Полагают, что использование пылесоса очень эффективно, потоком воздуха извлекаются из толщи ковра не только КДП, но и являющаяся для них пищевым субстратом сама пыль. Удаление большей части пищи клещей ранней весной может предотвратить резкий рост клещевой популяции в начале лета. Обработка пылесосом матраца уменьшает количество клещей, попадающих в воздух во время уборки постели. Рекомендация использовать аэроионизацию с целью борьбы с аллергенами пыли в помещениях, представляется сомнительной, поскольку аэроионы оказывают раздражающее действие на слизистую верхних дыхательных путей.

Отечественные дезинсекционные средства широко используются для борьбы с различными членистоногими, имеющими санитарно-гигиеническое и эпидемиологическое значение (тараканами, муравьями, блохами, клопами и

др.). Однако в отношении КДП эти препараты не испытывались. Ряд авторов предлагают использовать акарицидные субстанции в виде смачивающихся порошков, полагая эту препаративную форму более, эффективной, чем пена. Но использование тонко измельченных порошков может вызвать раздражение слизистой оболочки и тем самым провоцировать приступы удушья у больных с уже измененной вследствие наличия сенсibilизации к КДП реактивностью бронхов.

Применение растворов дает отрицательный побочный эффект в виде повышения влажности в помещении, что с одной стороны, может вызывать ухудшение состояния больных бронхиальной астмой, а с другой, стимулировать рост клещей и плесневых грибов.

В то же время использование газов в дезинфекционной практике, благодаря их диффузии в труднодоступные для растворов места, обеспечивает при соответствующей концентрации большую эффективность. Эти свойства присущи аэродисперсным системам, называемым аэрозолями. Известно, что увеличение поверхности соприкосновения фаз приводит к повышению скорости их взаимодействия. Размеры частиц в аэрозолях могут колебаться от 0,001 мкм до сотен микрометров. Размеры клещей укладываются в эти пределы, что способствует их взаимодействию с аэрозольными частицами.

Изучение авторами влияния различных моющих средств на КДП не показало значительного увеличения погибших клещей по сравнению со стиркой только в воде, (число погибших клещей достигало 80%), разница составила 5-6%. Предполагалось, что при обеспечении соответствующего поверхностного натяжения будет ликвидирован гидрофобный барьер, окружающий клещей, и большая часть клещей утонет. Высоким акарицидным эффектом обладает поваренная соль (хлорид натрия). При нанесении на ковёр поваренной соли (из расчёта 100г/м²) в течение 1-2 недель приводит к гибели 99% клещевой популяции.

Заслуживает внимание и неизученный отечественными и зарубежными учёными биологический метод борьбы с КДП. В пыли книжных полок наблюдается минимальное количество клещей. Одной из причин этого является наличие насекомых из отряда Сеноеды (Solenognatha). Домовой сеноед или пыльная вошь (*Trogium pulsatorium*) - мелкий сеноед (до 2 мм) светло-жёлтого цвета имеет зачатки крыльев. Распространён по всему свету. Между домовым сеноедом и КДП возникает борьба за экологическую нишу. При культивировании клещей домашней пыли с этим сеноедом, он полностью вытесняет КДП из культуры в течение 4-х недель.

ГЛАВА 10

СИСТЕМА ИММУНИТЕТА ОРГАНИЗМА И КСЕНОБИОТИКИ

Иммунная система организма представляет собой совокупность клеточных и гуморальных компонентов, которые контролируют генетически детерминированное постоянство внутренней среды (гомеостаза) организма.

Иммунная система обеспечивает:

- защиту организма от чужеродных клеток (микробы, вирусы, пересаженная ткань и т.д.) и от собственных модифицированных клеток (например, опухолевые клетки);
- своевременное распознавание и уничтожение старых, дефектных или уже ненужных собственных клеток в онтогенезе многоклеточного организма;
- нейтрализацию и элиминацию различных высокомолекулярных веществ (белков, полисахаридов и т. д.) генетически чужеродных для данного организма.

Таким образом, функционирование иммунной системы обеспечивает сохранение биологической индивидуальности организма на протяжении всей его жизни в условиях постоянного пресинга экзогенной, чужеродной, генетической информации. Участие иммунной системы в регуляции гомеостаза происходит при тесном ее взаимодействии с другими системами организма, прежде всего нервной и эндокринной.

Система иммунитета организована по органно-циркуляторному принципу. Клетки, ткани и органы системы иммунитета входят в состав лимфомиелоидного комплекса, который включает центральные органы (костный мозг и тимус) и периферические (селезенка, лимфоузлы, лимфоидные подсистемы барьерных тканей). Функционирование этого комплекса обеспечивает кроветворение (миелопоэз) и образование клеток иммунной системы (лимфопоэз).

Все клетки крови имеют общего родоначального предшественника – стволовую кроветворную клетку, локализованную в костном мозге. Однако на самом раннем этапе костно-мозговой дифференцировки происходит дивергенция общего стволового элемента на стволовую клетку для миелопоэза и стволовую клетку для лимфопоэза. Последняя разделяется на две самостоятельные линии развития, приводящие к образованию Т- и В-клеток.

Костный мозг и тимус являются органами лимфопоэза и на этом основании их называют центральными органами системы иммунитета.

Развитие Т- и В-систем иммунитета

Лимфоциты являются единственными клетками крови, которые имеют двухэтапную дифференцировку. Первый этап (антигеннезависимый) осуществляется в центральных органах лимфопоэза - костном мозге и тимусе. Он направлен на создание потенциала клеточных и молекулярных механизмов, готовых для ответа на антиген. Второй этап (антигензависимый) связан с прямым функционированием Т- и В-систем и наблюдается после распознавания лимфоцитом своего антигена. Он происходит в периферических лимфоидных органах и скоплениях лимфоидной ткани. Первый этап иногда определяют понятием лимфопоэз, а второй - иммуногенез.

Лимфопоэз Т-лимфоцитов происходит преимущественно в вилочковой железе (тимусе), хотя в настоящее время показана возможность экстра-тимической дифференцировки Т-клеток в стенке кишечника.

Путь дифференцировки тимоцитов от костномозговых предшественников Т-клеток начинается в субкапсулярной зоне органа. Самые ранние клетки – предшественники не несут на своей поверхности основных маркеров дифференцировки CD4–, CD8– корцепторов и Т-клеточного антигенраспознающего рецептора (ТКР), вследствие чего их называют «двойные негативы». После пролиферации некоторое число раз в подкорковом, а затем корковом слое тимуса на мембранах клеток появляется ТКР и наблюдается экспрессия CD4 и CD8. Фенотип таких клеток CD4⁺ CD8⁺ ТКР⁺. Поэтому тимоциты этой стадии развития получили название двойных позитивов. Тимоциты со сформировавшимся ТКР вступают в активное взаимодействие с молекулами антигенов гистосовместимости (МНС) I или II и проходят процессы позитивной и негативной селекции. В процессе **положительной селекции** отбираются клоны тимоцитов, чьи рецепторы конформационно соответствуют молекулам I или II классов (без такого соответствия клетки в последующем не смогут участвовать в иммунном ответе). При распознавании молекул I класса дальнейшая дифференцировка клеток направляется в сторону формирования Т-киллеров, при распознавании молекул II класса – Т-хелперов. В результате этих процессов на мембране клеток остается экспрессированным только один из двух корцепторов: CD4 (хелперная линия клеток) или CD8 (супрессорно-цитотоксическая линия клеток). Таким образом, происходит дифференцировка тимоцитов на субпопуляции, которая сопровождается еще одним событием - **отрицательной селекцией**. Этот процесс состоит в гибели тимоцитов (по механизму апоптоза), которые имеют комплексированные с молекулами МНС рецепторы к антигенам собственных тканей, что обеспечивает защиту организма от аутоиммунной агрессии. В результате такого положительного и отрицательного отбора погибает 90% клеток, поступивших в тимус из костного мозга, а выжившие клетки мигрируют на периферию. Выходящие на периферию Т-лимфоциты называют «наивными», так как они еще не вступали в процесс распознавания чужеродных антигенов. Эти клетки заселяют периферические лимфоидные органы и ткани где, после встречи с антигеном, начнется второй этап дифференцировки Т-лимфоцитов - иммуногенез.

Центральным органом В-системы иммунитета является костный мозг - основное место генерации В-клеток. Лимфопоз В-лимфоцитов в костном мозге включает 5 этапов, завершающиеся образованием в костном мозге незрелой В-клетки, отличительными чертами которой является экспрессия на клеточной поверхности IgM, но отсутствие IgG, который появляется позднее у зрелых В-клеток периферии.

На последнем этапе развития В-клеток в костном мозге происходит одно из главных событий в становлении В-системы иммунитета - отбор клеток, реагирующих только на чужеродные антигены. При этом В-клетки, иммуноглобулиновые рецепторы, которых способны взаимодействовать с аутоантигенами, погибают в результате апоптоза (если антиген представлен на поверхности клеток) или переходят в состояние анергии (при распознавании растворимых антигенов). Оставшиеся после негативной селекции на ауторе-

активность незрелые В-клетки («наивные» В-клетки) мигрируют по кровеносным сосудам в периферические лимфоидные органы, где проходят два завершающих этапа: формирование зрелых В-клеток и плазматических клеток - активных продуцентов антител.

Зрелые иммунокомпетентные клетки и особенности их функционирования

Лимфоциты являются ключевой клеткой иммунной системы, определяющей высокую специфичность иммунного ответа. В организме взрослого человека примерно 10^{13} лимфоцитов. Только 0,2-2% из них в определенный момент времени находятся в циркулирующей крови, а остальные - в лимфоидных органах, неинкапсулированных скоплениях лимфоидной ткани (например, в подслизистой пищеварительного и дыхательного трактов) или в нелимфоидных тканях организма среди других клеток (например, внутриэпителиальные лимфоциты слизистых оболочек).

Миграция лимфоцитов из крови в ткани происходит преимущественно через кубовидный эндотелий посткапиллярных венул. Интересно отметить, что эти эндотелиальные клетки формируются под влиянием цитокинов, продуцируемых Т-лимфоцитами. Процесс миграции регулируется также молекулами адгезии на поверхности Т-лимфоцитов и эндотелия кровеносных сосудов. Обратно из тканей лимфоциты собираются в афферентные лимфатические сосуды и через них попадают в лимфоидные органы. Через эфферентный лимфатический сосуд лимфоциты вновь уходят из лимфоидного органа в системную циркуляцию. Способность Т-лимфоцитов к миграции велика: через 1 лимфоузел за 1 сутки проходит около 25×10^9 лимфоцитов.

Имеются два основных типа лимфоцитов, обладающих различным гистогенезом и конечной эффекторной функцией: Т-лимфоциты, обеспечивающие клеточный иммунитет, и В-лимфоциты, ответственные за образование антител. Принципиально от них отличается особый тип лимфоцитов - естественные (нормальные) киллеры, которые распознают и убивают некоторые измененные клетки без развития типичной иммунной реакции.

Вышеперечисленные типы лимфоцитов являются морфологически единообразными, но отличаются друг от друга по особенностям поверхностных структур. Мембранные белковые образования, характеризующие как отдельные популяции лимфоцитов, так и определенные стадии их развития, принято называть **маркерами или рецепторами**. Благодаря им, лимфоциты взаимодействуют с антигеном, другими лимфоидными клетками и различными веществами, регулирующими активацию и дифференцировку.

В настоящее время **идентификацию типов лимфоцитов** принято проводить по следующим основным параметрам:

1. **Дифференцировочные антигены** (кластеры дифференцировки). Они появляются на клетках в зависимости от стадии их развития или сохраняются на всех стадиях клеточного цикла. Для их обозначения в иммунологии принята международная номенклатура СД (cluster of differentiation), в соответствии, с которой все СД сведены в группы под своим порядковым но-

мером. Всего в списке СД-маркеров в настоящее время свыше 130 охарактеризованных молекул клеточных мембран.

2. **Антигенраспознающие рецепторы** на Т- и В-лимфоцитах. С помощью этих рецепторов лимфоциты распознают антиген и воспринимают другие стимулы, необходимые для их жизнедеятельности.

3. **Рецепторы** для различных продуктов иммунного и неиммунного происхождения (компонентов комплемента, цитокинов, гормонов, нейропептидов и т.д.).

Набор различных комбинаций клеточных белков отражает функциональную специализацию лимфоцитов и называется клеточным фенотипом. Для ксенобиологии важно, что действие ксенобиотиков через систему иммунитета начинается с взаимодействия поверхности чужеродной молекулы с рецепторами иммунокомпетентных клеток.

Субпопуляции Т-лимфоцитов

Т-лимфоциты выполняют в организме две важнейшие функции: эффекторную и регуляторную. В норме у человека Т-лимфоциты составляют 50-75% от всех лимфоцитов периферической крови и около 90% лимфоцитов грудного протока. Зрелые Т-лимфоциты крови неоднородны по фенотипу и выполняемым функциям. В настоящее время выявлены 8 больших функционально разнящихся субпопуляций Т-лимфоцитов и какое-то количество минорных субсубпопуляций. Однако строго охарактеризованы по фенотипическим маркерам только 2 субпопуляции: хелперы/индукторы (Т-хелперы, $CD4^+$) и супрессоры/цитотоксические лимфоциты (Т-киллеры, $CD8^+$).

Т-хелперы стимулируют пролиферацию и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов и в норме у человека составляют 35-46% лимфоцитов. Они подразделяются на два функционально различных подтипа - Th 1 и Th 2. Первые распознают антигены, представляемые макрофагами, синтезируют характерный спектр интерлейкинов - ИЛ-2, γ -ИФН и ФНО и в итоге обеспечивают реакции Т-клеточного иммунитета против вирусов и внутриклеточных бактерий. Th 2-лимфоциты распознают антиген на поверхности В-клеток, продуцируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10 и обеспечивают иммунитет против обычных бактерий и их токсинов через усиление выработки специфических антител. Между клетками Th 1 и Th 2 типов существует относительный антагонизм: при повышении активности одних обычно угнетается функция других.

$CD4^+$ Т-лимфоциты любой функциональной специализации объединяет одно общее свойство, касающееся особенностей их антигенраспознающего рецептора - ТКР. Он в комплексе с мембранной молекулой $CD4$ способен распознавать пептидные антигены, и только в том случае, если эти пептиды связаны в комплекс с молекулами МНС II класса на поверхности клеток своего организма. Компоненты рецепторного комплекса по отдельности не распознают антиген и не запускают дифференцировку лимфоцита.

$CD8^+$ субпопуляция Т-лимфоцитов также неоднородна. Ранее предполагалось существование двух самостоятельных типов клеток - цитотоксические Т-клетки и Т-супрессоры. Однако работами последних лет показано, что

в зависимости от конкретной иммунологической ситуации - дозы антигена, его характера, длительности развития иммунного процесса и других факторов, - та же самая СД 8-субпопуляция может выступать в роли или киллера, или супрессора.

Субпопуляции В-лимфоцитов

В-лимфоциты обеспечивают иммунную защиту организма посредством специфических антител. Они, в отличие от Т-клеток, обладают слабой способностью к рециркуляции и в связи с этим практически отсутствуют в лимфе грудного протока. В крови их количество составляет не более 30%. Характерной особенностью зрелых В-лимфоцитов является наличие на их поверхности молекул IgM и IgG, которые выполняют роль рецепторов для антигена. Кроме того, на В-лимфоцитах экспрессируется ряд других поверхностных маркеров, выявление которых позволяет проводить идентификацию и подсчет этих клеток: рецепторы к С3-компоненту комплемента, Fc-фрагментам иммуноглобулинов; антигены, выявляемые моноклональными антителами CD19, CD20, CD22.

Естественные и адаптивные механизмы иммунологической резистентности

Резистентность к заболеванию может быть естественной (врожденной) и приобретенной. Отсюда определяющие ее механизмы подразделяются на естественные и адаптивные.

Неспецифические (естественные) факторы защиты

Основу **естественного** иммунитета, который иначе называют неспецифической иммунологической резистентностью, составляет система защитных факторов организма, присущих данному виду как наследственно обусловленное свойство. Эта система факторов предсуществует в организме еще до встречи с антигеном (а не индуцируется им), не имеет строгой специфической реакции и не способна сохранять память от первичного контакта с генетически чужеродным агентом. К факторам неспецифической защиты относят:

- анатомические барьеры (кожа, слизистые покровы, мерцательный эпителий);
- физиологические барьеры (температура тела, pH, различные растворимые факторы - лизоцим, интерферон, комплемент);
- клеточные барьеры, осуществляющие эндоцитоз или прямой лизис чужеродных клеток;
- факторы воспаления.

Факторы естественной резистентности включаются в защиту мгновенно после внедрения возбудителя. Их действие продолжается в течение всего периода борьбы организма с инфекцией, но наиболее эффективно - в течение первых 4-х часов после внедрения микроба, до включения факторов адаптивного иммунитета, когда они являются практически единственными защитни-

ками организма. Неспецифические факторы защиты являются первым, а иногда единственным механизмом, обезвреживающим действие ксенобиотиков.

Растворимые факторы естественного иммунитета

Эти факторы являются эволюционными предшественниками антител. Они постоянно присутствуют в плазме крови и обеспечивают антимикробную защиту до развития полноценного иммунного ответа.

Лизоцим - гидролитический фермент секретов слизи и лизосом фагоцитирующих клеток, способный разрушать пептидогликановый слой клеточной стенки бактерий. Наибольшую активность лизоцим проявляет в отношении грамположительных микробов (стафилококки, стрептококки).

Интерфероны - группа низкомолекулярных белков, продуцируемых вирусинфицированными или активированными клетками. Они способны прямо подавлять размножение вирусов. В настоящее время известны три типа белков этой группы: интерферон- α , получаемый из лейкоцитов доноров крови, интерферон- β , спонтанно продуцируемый различными популяциями клеток, и интерферон- γ , продуцирующийся Т-клетками и натуральными киллерами.

Комплемент - группа сывороточных белков, относящаяся к бета-глобулиновой фракции, свободно циркулирующая в крови в форме неактивных предшественников. Под действием антигена или комплекса антиген-антитело инициируется каскад реакций, состоящий из последовательной активации одного белка системы комплемента предыдущим белком этой системы. Одни активированные компоненты системы комплемента ковалентно связываются с бактериями, опсонизируя их для успешного поглощения фагоцитами (последние несут соответствующие рецепторы). Другие функционируют как хемоаттрактанты, привлекая в зону воспаления, где происходит активация системы комплемента, фагоцитирующие клетки. Заключительные компоненты каскадной реакции выступают в качестве литических факторов, разрушая бактерии. При этом на поверхности микробной клетки формируется мембран-атакующий комплекс. Он способен образовывать поры в клеточной стенке бактерий, что приводит к ее гибели. Реализация эффекторной функции системы комплемента может происходить двумя путями. Комплекс антиген-антитело инициирует классический путь активации, а только антиген, без участия антител, – альтернативный путь. Таким образом, второй путь активации комплемента не включает специфические факторы гуморального иммунитета (антитела), поэтому иногда называется неспецифическим. Основное функциональное отличие альтернативного пути активации комплемента от классического в скорости ответной реакции на патоген. Если классическому пути активации комплемента требуется время для накопления специфических антител, то альтернативный путь развивается сразу после проникновения патогена. На начальном этапе активации классический и альтернативный пути отличаются и по белковым компонентам, включившимся в реакцию. Поздние этапы по молекулярным механизмам и конечному эффекту действия являются общими для обоих путей активации системы.

Антимикробные гуморальные факторы, присутствующие в плазме крови, в совокупности определяют очень важное ее свойство — бактерицидность в отношении многих микробов.

Факторы воспаления. Проникшие в организм патогены индуцируют комплексную реакцию воспаления, которая направлена на локализацию и уничтожение патогена и заживление тканей. В месте воспаления наблюдается усиление кровотока, возрастает проницаемость капилляров, за счет чего обеспечивается выход в поврежденную ткань плазмы и форменных элементов крови. Центральную роль в остром воспалении играют тканевые тучные клетки и поступающие из крови нейтрофилы. Их миграция к месту повреждения регулируется компонентами плазмы, которые обладают хемотаксическими свойствами. В формировании воспалительного процесса принимают участие также различные медиаторы, которые выделяются микроорганизмами, поврежденной тканью, самими фагоцитирующими клетками. Особое место занимает группа веществ, получивших название белков острой фазы. Основным белком этой группы является С-реактивный протеин. Этот продуцируемый в печени пентамерный глобулин с м.м. 130 000 появляется в сыворотке через несколько часов после травмы или инфицирования. За счет взаимодействия с полисахаридным компонентом клеточной стенки микроорганизмов, С-реактивный белок активирует комплемент и стимулирует фагоцитоз, выполняя сходные с антителами функции еще до появления специфической реакции. Если по какой-либо причине воспаление своевременно не локализуется, развивается специфическая иммунологическая реакция, главная роль, в которой переходит к макрофагам и Т-лимфоцитам. Следует отметить, что некоторые белки острой фазы реализуют антиоксидантный потенциал организма, участвуя в обезвреживании химических ксенобиотиков.

Клеточные элементы естественной резистентности

Включают систему фагоцитирующих клеток, обеспечивающих эндоцитоз, и естественные киллеры, осуществляющие прямой лизис чужеродных клеток.

Фагоцитарная система представлена мононуклеарными фагоцитами (макрофаги) и нейтрофильными лейкоцитами (микрофаги). Они осуществляют поглощение и внутриклеточное разрушение растворимых макромолекулярных соединений, например микробных токсинов (реакция пиноцитоза), а также чужеродных или структурно измененных собственных клеток (реакция фагоцитоза). Термин «эндоцитоз» обобщает эти близкие по механизмам, но самостоятельные процессы.

Мононуклеарные фагоциты представляют собой гетерогенную в морфологическом и функциональном отношении клеточную популяцию, включающую циркулирующие в крови моноциты и органо- и тканеспецифические макрофаги. Моноциты после циркуляции в кровотоке в течение 36-104 часов проникают в ткани, где трансформируются в макрофаги. Последние являются длительно живущими клетками с продолжительностью жизни от нескольких недель до нескольких месяцев.

Нейтрофилы представляют собой высокодифференцированные короткоживущие клетки, обменивающиеся в циркуляции каждые 5 часов. На поверхностной мембране нейтрофилов расположены разнообразные рецепторы, из которых рецепторы к Fc-фрагменту IgG и C3-компоненту комплемента наиболее активно участвуют в фагоцитозе.

В норме большинство нейтрофилов пребывает в инертном, покоящемся состоянии. В ответ на проникновение в организм антигена в клетках происходят реактивные изменения: миграция, адгезия, перестройка метаболизма, поглощение, секреторная дегрануляция. Чаще всего один и тот же антигенный стимул инициирует все или большинство реакций нейтрофила. Однако в настоящее время накоплено множество фактов, убеждающих, что разные формы реактивности нейтрофила могут проявляться независимо друг от друга.

Способность к активному перемещению (миграция) является одним из характерных признаков живого нейтрофила. У нейтрофила выражены обе основные формы клеточного движения — ненаправленная (случайная) миграция и направленная (хемотаксис). При **случайной миграции** нейтрофил движется беспорядочно, периодически изменяя вектор движения. Хемотаксис отражает способность клетки активно перемещаться в направлении стимулирующих агентов (хемоаттрактантов). Наиболее выраженным хемотоксическим действием в организме обладают компоненты комплемента, другие факторы плазмы (калликреин, активатор пламиногена и др.), медиаторы лейкоцитов, простагландины. Реакция хемотаксиса обеспечивает ускоренное поступление нейтрофилов в очаг воспаления. Нарушения хемотаксиса происходят при ряде врожденных заболеваний фагоцитарной системы.

Под адгезивностью понимают способность нейтрофилов прилипать к поверхности различных материалов и вступать в межклеточные взаимодействия друг с другом с образованием агрегатов. Повышение адгезивности клетки при стимуляции нейтрофилов усиливает процессы их кооперативного взаимодействия с другими клетками, облегчает проникновение в очаг воспаления. За адгезивные свойства нейтрофилов и моноцитов отвечают их поверхностные рецепторы - селектины и интегрины. Селектины обеспечивают вращение фагоцитов по поверхности эндотелиальных клеток, а интегрины обеспечивают их плотное прикрепление к этой поверхности. Основные молекулы семейства интегринов и селектинов идентифицируются моноклональными антителами CD18, CD11 (интегрины); CD62, (селектины). Нарушение адгезивных свойств фагоцитирующих клеток ведет к неспособности последних мигрировать в зону проникновения патогена, следствием чего является развитие тяжелых гнойных рецидивирующих инфекций. Нарушения могут наблюдаться при врожденных заболеваниях фагоцитарной системы.

Эндоцитоз (поглощение) является многокомпонентным процессом, состоящим из нескольких стадий. Первая стадия - фиксация чужеродных корпускулярных объектов (при фагоцитозе) или макромолекул (при пиноцитозе) на поверхности мембран фагоцитирующих клеток. Такая фиксация может осуществляться либо в результате случайной встречи агента с фагоцитом

(за счет гидрофобности), либо через взаимодействие опсонизированного объекта с мембранными рецепторами клеток. Преопсонизация объекта антителами и/или комплементом значительно повышает эффективность фагоцитоза. Если бактерия имеет капсулу, то без предварительной опсонизации фагоцитоз невозможен. Вторая стадия процесса поглощения — локальная инвагинация (впячивание) мембраны, погружение антигенного материала вместе с фрагментами цитоплазматической мембраны в цитоплазму фагоцитов и образование пино- или фагосомы. В дальнейшем, в результате слияния фагосомы с лизосомами образуется фаголизосома. Третья стадия - частичное или полное разрушение патогена в фаголизосомах под действием факторов бактерицидности нейтрофилов.

Фагоцитоз может быть завершенным, когда происходит практически полное разрушение объекта, и часть разрушенных компонентов удаляется в экстрацеллюлярную среду, и незавершенным, когда микробные клетки остаются жизнеспособными и даже могут размножаться в фагоците, в конечном итоге разрушая клетку. Завершенность фагоцитоза зависит от ряда факторов, включая особенности патогена, тип фагоцитирующей клетки и их бактерицидный потенциал. Считается, что в нейтрофилах микроорганизмы не могут длительно сохраняться и размножаться. Если фагоцитоз в этих клетках не нарушен, в течение 1 часа происходит переваривание и гибель поглощенных микробных частиц. Микроорганизмы внутри макрофагов, напротив, могут длительно там сохраняться и даже размножаться в этих клетках.

Все **антимикробные факторы нейтрофилов** можно разделить на две группы. К первой относятся **гидролитические ферменты**, преформированные в азурофильных (первичных) и специфических (вторичных) гранулах нейтрофилов: кислые гидролазы, нейтральные протеиназы, миелопероксидаза, лизоцим, лактоферин и др. Уровень их содержания в нейтрофилах не зависит от стимуляции клетки, а целиком определяется количеством вещества, синтезированного в процессе гранулопоэза. Выделение ферментов гранул происходит в результате процессов, которые называют секреторной дегрануляцией. Процесс дегрануляции не нуждается в окислительно-восстановительных реакциях и поэтому называется кислороднезависимой формой бактерицидности нейтрофила. Энергетическое обеспечение процесса идет за счет гликолиза.

Факторы второй группы - **активные продукты кислорода** - образуются только после стимуляции нейтрофилов. Увеличение их содержания связано с усилением окислительного метаболизма нейтрофилов и напрямую зависит от интенсивности раздражения клетки. Внезапность и скорость, с которой в ответ на стимуляцию усиливаются дыхание и метаболические процессы в нейтрофилах, дают основание называть этот процесс респираторным взрывом. Основным механизмом респираторного взрыва сводится к активации мембранных оксидаз и сериновых эстераз, что приводит к усилению переноса электронов с НАДФ·Н₂ на молекулярный кислород. Конечным результатом этого процесса является образование мощных биооксидантов - перекиси водорода и свободных радикалов: супероксидного аниона, гидроксильного

радикала, синглетного кислорода. Респираторный взрыв обычно сопутствует фагоцитозу. Однако усиление дыхания нейтрофила наблюдается и при взаимодействии с крупными объектами, недоступными фагоцитозу, а также при стимуляции растворимыми агентами. В этом случае нейтрофил выделяет оксиданты в экстрацеллюлярное пространство, где они выполняют те же функции, что и внутри фагосомы. Необходимо отметить, что супероксиданион-продуцирующая активность нейтрофилов не является системой его жизнеобеспечения. Нейтрофил хорошо переносит гипоксию и нормально выполняет ряд функций в анаэробных условиях. При помощи респираторного взрыва нейтрофил решает чисто эффекторные задачи, направленные на уничтожение фагоцитированных объектов.

Микробицидные факторы фагоцитов обеспечивают их способность к киллингу микроорганизмов, который служит показателем завершенности фагоцитарного процесса. Нарушения способности фагоцитирующих клеток к уничтожению и расщеплению патогенов могут быть как врожденными, так и приобретенными и, как правило, ведут к развитию пиогенных инфекций различной степени тяжести. Приобретенное снижение киллинга наблюдается под влиянием облучения, приема цитостатиков, стероидных и нестероидных противовоспалительных препаратов.

Следует отметить, что реактивные процессы в микро- и макрофагах при попадании в организм патогена протекают по-разному. Моноцитарно-макрофагальные клетки, в отличие от нейтрофилов, имеют большую продолжительность жизни, медленнее и значительно дольше реагируют фагоцитарной реакцией, способны осуществлять фагоцитоз неоднократно, лишены некоторых наиболее деструктивных ферментов, выделяемые ими растворимые продукты более разнообразны. Если нейтрофилы являются основными клетками-эффекторами острого воспаления, то моноцитарно-макрофагальные клетки – хронического.

Естественные киллеры

Это особая популяция лимфоидных клеток, имеющая самостоятельный путь дифференцировки. ЕК-клетки лишены признаков Т- или В-лимфоцитов. Их участие в неспецифическом иммунном ответе состоит в способности оказывать прямое цитотоксическое действие на трансформированные и вирусинфицированные клетки, а также клетки, поглотившие некоторые внутриклеточные бактериальные патогены. Молекулярные механизмы лизиса клеток-мишеней тождественны у ЕК и цитотоксических Т-лимфоцитов, но на ЕК не выявлены антигенраспознающие рецепторы типа ТКР или Ig-типа. Взаимодействие ЕК с клеткой-мишенью, по-видимому, происходит посредством связывания рецепторов к Fc-фрагменту Ig (CD16) со специфичными к мембранным антигенам клетки-мишени антителами.

Специфический (адаптивный) иммунитет

Адаптивный иммунитет основан на свойствах иммунокомпетентных клеток (Т- и В-лимфоцитов) избирательно отвечать на огромное разнообра-

зие чужеродных антигенов с образованием специфической памяти и реагирования, индивидуального для каждого конкретного антигена, за счет чего происходит адаптация организма к окружающей среде. В большинстве случаев при этом наблюдается взаимодействие с элементами естественного иммунитета, описанными нами выше.

Адаптивный иммунитет имеет некоторые характерные особенности. Это, прежде всего его **специфичность**. Она реализуется через формирование специфических клонов лимфоцитов и синтез антител, способных взаимодействовать только с одной из множества антигенных детерминант, чужеродных для данного организма. Упрощенная формула иммунологической специфичности: один антиген - одно антитело или клон предсуществующих лимфоцитов.

Второй особенностью адаптивного иммунитета является его **индуцибельность**. Созревание соответствующего клона клеток или усиленная продукция антител наблюдаются в условиях контакта организма с антигеном, но не происходят при его отсутствии. Третий существенный признак специфического иммунитета — способность формировать **клетки памяти**, сохраняющие информацию о первой встрече с антигеном.

Формирование и реализация специфической иммунной реакции

Иммунную реакцию от ее начала до завершения можно условно разделить на 3 этапа: распознавание антигена, формирование клеток-эффекторов, эффекторная часть иммунного ответа.

В основе современной теории специфического распознавания антигенов иммунной системой лежат следующие постулаты:

1. На поверхности лимфоцитов предсуществуют антигенсвязывающие рецепторы против любых возможных в природе антигенов. Антиген выступает лишь в качестве фактора отбора клонов клеток, несущих рецепторы, комплементарные детерминантам данного антигена (соответствующие ему по специфичности).

2. На одном лимфоците находится рецептор только одной специфичности.

3. Лимфоциты, способные взаимодействовать с антигеном одной конкретной специфичности, образуют клон и являются потомками одной родительской клетки.

4. В распознавании антигена принимают участие три основных клеточных типа: Т-лимфоциты, В-лимфоциты и антиген-представляющие клетки.

5. Т-лимфоциты распознают не сам антиген, а молекулярный комплекс, состоящий из чужеродного антигена и собственных антигенов гистосовместимости макроорганизма.

6. Запуск Т-клеточного ответа связан с двухсигнальной системой активации.

Распознавание антигена Т- и В-лимфоцитами осуществляется разными способами. Основные различия между ними заключаются в том, что рецепторный иммуноглобулин В-клеток распознает антигенную детерминанту

без каких-либо дополнительных условий, тогда как рецептор Т-клеток способен распознать только комплекс антигенной детерминанты с собственными молекулами I или II классов главного комплекса гистосовместимости тканей.

Антигены гистосовместимости - МНС (Major Hystocompatibility Complex) - получили свое название на основании того, что белки, кодируемые ими, были впервые выявлены при отторжении трансплантата, то есть при тканевой несовместимости. В настоящее время установлено, что истинная роль этих белков — служить маркерами идентичности на поверхности различных клеток, с которыми лимфоциты взаимодействуют через собственные рецепторы в иммунной реакции. У человека главный комплекс гистосовместимости известен как HLA (human leukocyte antigens) и расположен на 6-ой хромосоме практически всех ядродержащих клеток организма. В иммунологических процессах наиболее существенна роль HLA антигенов I и II классов.

Подготовка антигенов к распознаванию происходит в антигенпрезентирующих клетках. В зависимости от природы патогена в такой роли могут выступать макрофаги, дендритные клетки и В-лимфоциты. Макрофаги поглощают преимущественно бактерии, дендритные клетки - различные вирусы, В-лимфоциты - белковые антигены, в частности, бактериальные токсины. Антигены, поступившие в организм, подвергаются эндоцитозу и внутриклеточному перевариванию. В результате этого процесса происходит расщепление крупных молекул на отдельные блоки. Образовавшиеся фрагменты белков с помощью молекул МНС транспортируются на клеточную поверхность, Пептиды, происходящие из вируса, транспортируются молекулами МНС I класса, а фрагменты белков бактериальной клетки - с молекулами МНС II класса. Результатом всех этих процессов является экспрессия чужеродных антигенных детерминант в комплексе с собственными антигенами МНС на поверхности антигенпредставляющей клетки, что обеспечивает доступность чужеродного антигена для антигенраспознающих рецепторов Т-клеток.

С момента распознавания антигена начинается процесс дифференцировки наивных Т-клеток в зрелые эффекторные Т-лимфоциты, способные выполнять специализированные функции, то есть **формирование клеток-эффекторов**. Вирусные антигены в комплексе с молекулами МНС I класса распознаются цитотоксическими Т-лимфоцитами (CD8 Т-клетки, Т-киллеры). Следствием такого распознавания является гибель инфицированной клетки. Фрагменты белков бактериальной клетки, комплексированные с молекулами МНС II класса, являются объектом распознавания Т-хелперами. Причем, если антиген презентруется макрофагом (характерно для внутриклеточных патогенов, например, микобактерий туберкулеза), то распознающая его Т-клетка трансформируется в Th1 - клетки воспаления. Они активируют макрофаги, зараженные бактериями, к уничтожению возбудителя. Распознавание антигена на поверхности В-лимфоцитов (инфицирование возбудителями, размножающимися вне клетки) является сигналом к трансформации в Th2 лимфоциты. Последние активируют В-клетки к превращению в

плазматические клетки и продукции специфических антител для нейтрализации бактерий.

Следует подчеркнуть, что сам факт распознавания антигена не является единственным условием запуска дифференцировки наивных Т-клеток в зрелые эффекторы. Необходим второй неспецифический сигнал, роль которого выполняет молекула В7, экспрессирующаяся на мембранах антигенпредставляющих клеток. В нормальном организме макрофаги тканей, например, печени и селезенки, постоянно разрушают отжившие клетки с последующей экспрессией на поверхности собственных антигенов, но иммунный ответ на собственные антигены при этом не развивается. Наивные Т-лимфоциты, распознавшие аутоантигены, остаются инертными, так как не получают второго сигнала от тканеспецифических клеток и через некоторое время гибнут через процесс апоптоза.

Таким образом, вышеописанная дифференцировка Т-клеток под влиянием антигена приводит к формированию пула функционально активных клеток, действующих на периферии: цитотоксических Т-клеток (СД8), Т-клеток воспаления (Th1) и хелперных Т-клеток (Th2). Пройдя данный этап, клетки становятся способными к выполнению **эффекторной функции**. Первые две субпопуляции обеспечивают клеточную форму защиты путем непосредственного разрушения инфицированных клеток (цитотоксические), либо активируя макрофаги к внутриклеточному разрушению паразитов (Т-клетки воспаления). Хелперные Т-клетки проявляют свое действие, как в клеточном иммунитете, так и при формировании гуморального иммунитета, регулируя трансформацию В-клеток в плазматические клетки и синтез антител.

Что касается В-лимфоцитов, то для них конечным этапом дифференцировки является **плазматическая клетка**, способная синтезировать огромное количество антител, специфичность которых соответствует специфичности иммуноглобулинового рецептора В-лимфоцита-предшественника. Активация и дифференцировка В-клеток проходит под контролем хелперных Т-клеток. Лишь небольшая часть антигенов, в основном имеющие часто повторяющуюся антигенную детерминанту (например, полисахариды пневмококков) способны стимулировать В-лимфоциты без участия Т-клеток. Эти антигены называют тимуснезависимыми.

Существует 5 основных классов иммуноглобулинов, обозначаемых IgG, IgA, IgM, IgD и IgE.

Иммуноглобулин G (IgG). Это основной иммуноглобулин, обнаруживаемый в сыворотке крови; состоит из двух тяжелых и двух легких цепей. Молекулярная масса 150000Д. Его концентрация составляет 8-17 г/л. Иммуноглобулин G напоминает латинскую букву Y. Синтезируется, в основном, при вторичном иммунном ответе, способен преодолевать плацентарный барьер и играет главную роль в защите от инфекций в течение первых недель жизни. IgG, образуя комплексы с бактериями и вирусами, активирует комплемент и вызывает хемотаксис полиморфноядерных лейкоцитов. Бактерии, нагруженные антителами и комплементом, прилипают к лейкоцитам благодаря наличию у последних рецепторов для комплемента.

Иммуноглобулин М (IgM). Представляет собой полимер из пяти субъединиц с молекулярной массой 900000Д, сходных по строению с IgG. Их содержание в сыворотке крови составляет 0,5-2,0 г/л. Его структура – пентамер, состоящий из 5 молекул, сходных с IgG. Если IgG – это основной иммуноглобулин, то IgM – это иммуноглобулин первичного ответа, вырабатываемый при первой встрече с антигеном. IgM легко вызывает агглютинацию и лизис клеток.

Иммуноглобулин А (IgA). Состоит из двух тяжелых и двух легких цепей, молекулярная масса 160000Д. Содержание в сыворотке крови 1,4-4,2 г/л. В молекулу IgA входит особый секреторный компонент, благодаря которому иммуноглобулин секретируется на поверхности слизистых оболочек и становится устойчивым к действию протеолитических ферментов. Содержится в секретах слизистых оболочек (слюна, слезная жидкость, носовые выделения, пот, молозиво), где обеспечивает защиту поверхностей, сообщающихся с внешней средой от микроорганизмов. Секреторный IgA существует в виде димера. Агрегированные иммуноглобулины способны соединяться с нейтрофилами и могут запустить альтернативный путь активации комплемента. В сыворотке крови IgA представлен мономерной формой.

Иммуноглобулин Е (IgE). Иммуноглобулин, практически отсутствующий в сыворотке крови здоровых. Состоит из двух легких и двух тяжелых цепей. Молекулярная масса 190000Д. Способен связываться с рецепторами на тучных клетках и базофилах, и взаимодействуя со специфическим аллергеном, вызывает секрецию этими клетками медиаторов аллергического воспаления. Играют важную роль в защите организма от гельминтов и подобных паразитов.

Иммуноглобулин D (IgD). Состоит из двух легких и двух тяжелых цепей. Молекулярная масса 185000Д. Концентрация в сыворотке крови 0,03-0,4 г/л. Для чего он нужен – окончательно неясно; большая его часть связана с поверхностной мембраной лимфоцитов и, по-всей видимости, он играет роль в процессах созревания и дифференцировки В-лимфоцитов.

Участие антител в иммунном ответе проявляется в трех формах: нейтрализация и/или опсонизация антигена, активация системы комплемента. Процесс **нейтрализации** проявляется при попадании корпускулярных антигенов или бактериальных токсинов в экстрацеллюлярное пространство и заключается в блокаде взаимодействия патогена и инфицируемой клетки. **Опсонизация** антигена специфическими антителами резко повышает эффективность их фагоцитоза (по аналогии с вышеописанной опсонизацией неспецифическими гуморальными факторами). Активированные компоненты системы комплемента выполняют вместе с антителами функцию опсонинов, могут выступать в роли хемотактических факторов, а также обладают литической активностью.

Регуляция иммунного ответа на всех этапах его развития от пролиферации и дифференцировки предшественников иммунокомпетентных клеток до выполнения зрелыми клетками их эффекторной и регуляторной функции обеспечивается группой медиаторов белковой природы, называемых **цито-**

кинами. В настоящее время известно более 30 цитокинов, большинство из которых (около 20) продуцируется Т-лимфоцитами. По структурным особенностям и биологическому действию цитокины делятся на несколько самостоятельных групп: гемопоэтины, интерфероны, хемокины и т.д. В то же время все цитокины имеют ряд общих свойств:

- синтезируются в процессе реализации как естественного, так и адаптивного иммунитета;
- синтезируются под влиянием индуцирующих факторов кратковременно и локально (краткосрочный самоограниченный синтез);
- обладают крайне высокой биологической активностью и эффективны в очень низких концентрациях;
- действуют аутокринным или паракринным образом, реже эндокринно;
- действуют как факторы роста и дифференцировки клеток;
- обладают каскадным, костимулирующим действием поэтому эффект их комбинаций на клетки может значительно отличаться от эффекта, присущего каждому в отдельности;

Наиболее широко изучены цитокины трех групп: гемопоэтинов, интерферонов и цитокинов семейства ФНО.

Интерлейкин-1 синтезируется фагоцитирующими мононуклеарами различной локализации, а также Т- и В-лимфоцитами, ЕК-клетками, нейтрофилами. Основными стимуляторами продукции ИЛ-1 являются компоненты клеточной стенки бактерий и цитокины, проявляющиеся в очаге воспаления в ходе защитной реакции. ИЛ-1 участвует в специфическом иммунном ответе, стимулируя пролиферацию лимфоцитов. Кроме того, он стимулирует секрецию гепатоцитами сывороточных амилоидов А и Р, С-реактивного белка, гаптоглобина, выступая таким образом в роли одного из главных медиаторов, ответственных за развитие неспецифической резистентности - формирование местной воспалительной реакции и острофазного ответа при инфекции. ИЛ-1 участвует в регуляции температуры тела, его повышенная продукция приводит к развитию лихорадки. К факторам, снижающим биологическую активность ИЛ-1, относятся прежде всего глюкокортикоиды и простагландины.

Интерлейкин-2 - медиатор, основными продуцентами которого являются $T4^+$ лимфоциты. Тем не менее, около 20% цитотоксических Т-клеток также способны к продукции данного цитокина. Стимуляторами продукции ИЛ-2 выступают антигены, митогены или другие цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО, ИФН). Мишенями регуляторного действия ИЛ-2 являются различные субпопуляции Т-клеток ($Th1$, $Th2$, цитотоксические Т-клетки), В-клетки, макрофаги. ИЛ-2 принимает непосредственное участие в реализации механизмов противоопухолевой защиты, повышая литическую активность ЕК-клеток, а также индуцируя лимфокинактированные киллеры. Основным результатом действия ИЛ-2 на стимулированные антигеном или митогеном клетки является обеспечение их пролиферации и дифференцировки, поэтому ИЛ-2 считают ростовым фактором клеток лимфомиелоидного комплекса.

Интерлейкин-3 - является гемопоэтическим ростовым фактором для наиболее ранних предшественников кроветворных клеток, в связи с тем ранее его называли мультипотентный колониестимулирующий фактор. Основными продуцентами медиатора являются активированные Т-хелперы обоих типов (Th1 и Th2).

Интерлейкин-4 относится, как и два предыдущих, к группе гемопоэтинов. Основными продуцентами ИЛ-4 являются стимулированные антигенами Т-лимфоциты хелперноиндукторной линии, тучные клетки и клетки стромы костного мозга. В качестве мишеней его действия выступают различные типы клеток (Т-лимфоциты, В-клетки, ЕК-клетки, макрофаги), подвергшиеся антигенной стимуляции. Обладает наиболее выраженным действием на В-лимфоциты, выступая в качестве ко-фактора пролиферации В-клеток, а также индуцируя в них синтез IgE и IgG4.

Интерлейкин-5 продуцируется преимущественно Т-хелперами (Th2), стимулированными антигеном или митогеном. В покоящихся клетках синтез цитокина отсутствует. Мишенью действия ИЛ-5 является активированная В-клетка. Кроме стимуляции пролиферации В-клеток, данный цитокин усиливает экспрессию на них рецептора для ИЛ-2 и синтез иммуноглобулина А. ИЛ-5 является также фактором дифференцировки эозинофилов. ИЛ-5 является самым сильным стимулятором естественных киллеров, причем не только активирует их цитолитическое действие, но и индуцирует пролиферацию.

Интерлейкин-6 является одним из наиболее ранних и активных участников воспалительной реакции и иммунного ответа. Источником этого цитокина являются многие типы клеток: Т-хелперы, фагоциты, клетки эндотелия. Активный синтез ИЛ-6 начинается сразу после внедрения чужеродных патогенов или при повреждении тканей. Ранняя выработка этого цитокина под влиянием различных эндогенных и экзогенных факторов способствует быстрому формированию реакции организма. Биологическое действие ИЛ-6 заключается не в увеличении пролиферации клеток-мишеней, а в обеспечении дифференцировки этих клеток на поздних стадиях развития. ИЛ-6, являясь костимулятором, обеспечивает усиление продукции ИЛ-2 Т-хелперами, распознавшими антиген; определяет переход предшественников антигенспецифических цитотоксических клеток в зрелые эффекторы реакции клеточного лизиса; в условиях вирусного заражения усиливает экспрессию антигенов I класса МНС, способствуя более активной генерации цитотоксических лимфоцитов; обеспечивает трансформацию подготовленных к синтезу антител клеток в активные их продуценты. ИЛ-6 дерепрессирует гены, контролирующие синтез белков острой фазы клетками печени, обладает пирогенными свойствами, а также, действуя на клетки мозга, способствует выбросу АКТГ. Совокупность свойств ИЛ-6 как фактора дифференцировки ставит его в единый ряд с наиболее важными эндогенными регуляторами иммунных и воспалительных процессов в организме. При гнойно-септических процессах уровень ИЛ-6 в сыворотке напрямую коррелирует с тяжестью и прогнозом заболевания.

Интерлейкин-7 продуцируется стромальными элементами костного мозга. Обладает ростостимулирующей активностью по отношению к незрелым формам Т- и В-клеточного пути развития.

Интерлейкин-8 относится к группе хемокинов, основное предназначение которых - обеспечение хемотаксиса в зону воспаления различных типов клеток: нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов, Т-клеток. Кроме этого ИЛ-8 усиливает адгезивные и миграционные свойства нейтрофилов, изменяя экспрессию интегринов и других соединений с адгезивными свойствами, что определяет его как активного участника острой воспалительной реакции в местах проникновения патогена. Клетками-продуцентами ИЛ-8 являются макрофаги, лимфоциты, эпителиальные клетки, фибробласты, клетки эпидермиса.

Интерлейкин-10 продуцируется хелперными Т-клетками (Th2), в меньшей степени активированными В-лимфоцитами, макрофагами. Является антагонистом ряда цитокинов. Так, ИЛ-10 подавляет продукцию ИФН- γ Т-клетками воспаления (Th1), а также ИЛ-1, ФНО α и ИЛ-6 активированными моноцитами. Стимулирует секрецию иммуноглобулинов плазматическими клетками.

Интерлейкин-12 продуцируется активированными макрофагами. Первоначальное его название — фактор, стимулирующий естественные киллеры. Действует как ростовой фактор супрессорно-цитотоксической линии Т-клеток и естественных киллеров. Определяет характер иммунного ответа на антиген, фактически регулирует преимущественное развитие клеточного или гуморального иммунитета. В последнее время ИЛ-12 рассматривается в качестве основного фактора, обеспечивающего взаимосвязь фагоцитов и лимфоцитов в регуляции адаптивного иммунитета

Фактор некроза опухолей обладает наиболее выраженными цитопатогенным потенциалом. Существует в двух формах ФНО (кахектин) и ФНО (лимфотоксин), которые синтезируются соответственно макрофагами под влиянием индукторов, в качестве которых в организме чаще всего выступают клеточные стенки бактерий и бактериальные эндотоксины; и лимфоцитами. Синтез ФНО происходит при любых стрессах и патологических состояниях, включая острые инфекционные заболевания. Мишенями действия ФНО являются клетки, экспрессирующие соответствующие рецепторы - Т-лимфоциты, В-лимфоциты, нейтрофилы и др. Показано, что экспрессия ФНО-рецепторов не выявлена на эритроцитах и покоящихся лимфоцитах. ФНО является мощным модификатором воспалительной и иммунной реакции. Он индуцирует синтез белков острой фазы, является медиатором катаболизма белков для клеток мышечной ткани. Под действием ФНО повышается проницаемость капилляров, повреждаются эндотелий сосудов, возникает внутрисосудистый тромбоз. ФНО оказывает цитотоксическое действие и играет ведущую роль в патогенезе септического шока.

Интерфероны человека в зависимости от происхождения и соответственно строения молекулы делятся на 3 типа: ИФН- α - продуцируется преимущественно макрофагами и В-клетками; ИФН- β , продуцируется фиброб-

ластами, и ИФН- γ - синтезируется активированными Т-клетками воспаления (Th1). Активность ИФН- γ в 10-300 раз выше, чем активность ИФН- α . Он оказывает необратимое цитотоксическое действие на трансформированные вирусом клетки, а также усиливает цитотоксические реакции, опосредованные Т-лимфоцитами и натуральными киллерами. Одновременно ИФН- γ повышает резистентность нормальных клеток к цитопатическим эффектам ЕК. ИФН- γ является наиболее эффективным стимулятором активности макрофагов. Кроме того, он стимулирует активность нейтрофилов, эндотелиальных клеток сосудов.

Принято группировать цитокины в зависимости от их роли в развитии воспалительного процесса. **Противовоспалительные цитокины** (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО, ИЛ-8, ГМ-КСФ) определяют развитие воспалительного процесса и обеспечивают:

- повышение температуры тела (ИЛ-1, ИЛ-6);
- синтез белков острой фазы клетками печени (ИЛ-1, ИЛ-6);
- развитие классических признаков воспаления (отек, воспаление, боль, жар) - ФНО;
- лейкоцитоз в периферической крови - ГМ-КСФ, Г-КСФ, М-КСФ, ИЛ-1, усиливающие пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников костного мозга и ускоряющих их созревание до зрелых гранулоцитов с 7 до 1,5 дней;
- миграцию нейтрофилов в очаг воспаления (ИЛ-8, ГМ-КСФ, ФНО, ИЛ-1).

В ограничении уровня воспалительного ответа путем подавления секреции провоспалительных цитокинов (прежде всего ИЛ-1 и ФНО) участвуют медиаторы с **противовоспалительным действием** - ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР, ИЛ-1 и ФНО.

В норме цитокины, образуемые при первичном иммунном ответе, практически не поступают в системный кровоток, так как в организме предусмотрены разнообразные механизмы, предотвращающие выход цитокинов за пределы места их выработки. В норме в сыворотке крови могут выявляться пикограммовые количества цитокинов, недостаточные для проявления системных эффектов. При введении экзогенных цитокинов в кровь длительного накопления их в кровотоке также не наблюдается, в связи с очень высоким темпом выведения через почки. Вышеуказанные механизмы обеспечивают локальный характер действия цитокинов при нормальном течении воспалительных и иммунных процессов.

Принцип локальности нарушается при патологии, сопровождающейся генерализованной активацией клеток иммунной системы.

Совершенно очевидно, что на развитии конкретного иммунного ответа отражаются многие факторы, в частности, природа антигена, его доза, место и способ попадания в организм. Тем не менее, подытоживая сказанное, считаем целесообразным для ксенобиологии, представить **основные стадии иммунного ответа на антиген:**

- 1) попадание антигена в организм через барьерные ткани;
- 2) взаимодействие с дендритными клетками барьерной ткани (клетки Лангерганса), которые транспортируют антиген в ближайший лимфатический узел. Одновременно антиген в месте внедрения стимулирует выработку цитокинов клетками барьерных тканей (ФНО, ИЛ-8), которые активируют эндотелий сосудов и усиливают на нем экспрессию молекул адгезии для лейкоцитов. Если антиген попадает непосредственно в кровеносное русло, то основным местом формирования иммунного ответа становится селезенка;
- 3) захват антигена специализированными антигенпрезентирующими клетками, расщепление до пептидных фрагментов и представление этих фрагментов в иммуногенной форме на поверхности клеток. Этот процесс может выполняться непосредственно клетками Лангерганса;
- 4) распознавание антигена иммунокомпетентными клетками в лимфоидной ткани. Клетки, имеющие соответствующие антигену по специфичности рецепторы, задерживаются в лимфоидной ткани, остальные рециркулируют;
- 5) взаимодействие Т и В-лимфоцитов, индукция ими факторов роста (ИЛ-2) и пролиферация соответствующего, распознавшего антиген клона;
- 6) дополнительная антигензависимая дифференцировка лимфоцитов, согласно их специализации, полученной в лимфопозе, с последующей миграцией дифференцированных лимфоцитов из лимфоидной ткани к месту внедрения антигена;
- 7) выполнение лимфоцитами эффекторной функции за счет подключения через цитокины клеток общевоспалительного назначения (макрофаги, эозинофилы, базофилы, тучные клетки, нейтрофилы) или самостоятельно;
- 8) разрушение антигена и затихание иммунного ответа по следующим основным причинам: исчезновение запустившего иммунный ответ патогена, усиление действия противовоспалительных цитокинов, гибель активированных лимфоцитов по механизму апоптоза;
- 9) формирование клеток памяти. Часть прореагировавших на антиген лимфоцитов формирует механизмы защиты от апоптоза, и переходит в состояние покоя, сохраняя, тем не менее, информацию об антигене. Эти лимфоциты получили название клеток памяти. При повторном попадании антигена той же специфичности в организм, благодаря этим клеткам, формируется ускоренный иммунный ответ.

Таким образом, молекулярная ксенобиология может быть обогащена современными данными о неспецифической и специфической резистентности организма при действии чужеродных веществ, особенно несущих несвойственную данному организму генетическую информацию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные тенденции развития ксенобиологии

Основным фактором, определяющим темпы и объёмы ксенобиологических исследований в мире, является огромное количество химических веществ, поступающих в обращение и связанный с этим риск. В настоящее время зарегистрировано более 7 млн. химических соединений. Их число возрастает примерно на 10% в год, и около 15% из числа вновь синтезированных веществ применяются практически. В Российском регистре потенциально опасных химических и биологических веществ на 30 сентября 2003 г. числится 2510 наименований. Согласно существующему положению, каждое из внедряемых химических соединений должно пройти токсикологическое испытание. Полученная информация даёт представление о величине среднесмертельной дозы (Д 50) и степени токсичности вещества, характера вызываемой им интоксикации, уровне максимально переносимой дозы, его способности аккумулироваться в организме, оказывать избирательное действие, позволяет выявить видовую, половую, возрастную чувствительность и определить ориентировочный уровень доз для последующих углубленных исследований.

По Б.А. Курляндскому (2003) в оценке действия ксенобиотиков можно выделить следующие иерархические уровни:

1. Исследование влияния ксенобиотиков на организм в зависимости от области обращения токсиканта: пищевая, промышленная, экологическая ксенобиология (токсикология).
2. Исследования, связанные с изучением влияния ксенобиотиков на функциональные системы: иммунитета, поведения, сердечно-сосудистой системы, развития и др., включая геноксенобиологию (геномика, протеомика).
3. Исследование отдельных групп веществ: линотоксины, диоксины, фураны, галогенированные углеводорода, тяжёлые металлы, витамины, микроэлементы (токсикодинамика, токсикокинетика, биотрансформация, апоптоз-некроз, окислительный стресс).

В последние годы методология анализа риска и особенно один из её основных элементов – оценка риска здоровью человека, приобретают важное значение в ксенобиологии. Это связано с вероятностным характером и многофакторной обусловленностью взаимодействия человека с ксенобиотиками. Современная методология оценки риска базируется на упрощённой формуле: Риск = f [(опасность) x (вероятность экспозиции) x (доза – ответ) x (восприимчивый организм)].

В странах постсоветского периода значительная часть населения (до 75%) проживает в условиях загрязнения окружающей среды. Так, в России 15 млн. человек подвергается воздействию взвешенных веществ, 14 млн. – воздействию бенз(а)пирена, 5 млн. проживает на территориях с повышенным содержанием в воздухе двуокси азота, сероуглерода, формальдегида и окиси углерода. Одной из важных проблем являются острые отравления, неинфекционной этиологии. В 2002 г. из 268511 госпитализированных больных с

диагнозом острого отравления химической этиологии, включая 43213 детей до 14 лет, погибло 52465.

Несмотря на предпринимаемые международным сообществом меры по нераспространению и уничтожению химического оружия, отдельные представители боевых отравляющих веществ могут использоваться в качестве террористических ядов:

- отравляющие вещества нервно-паралитического, кожно-нарывного и общеядовитого действия с целью тяжёлого поражения населения с вероятным смертельным исходом;
- вещества психомиметического действия с целью вызвать массовые психические расстройства у населения;
- вещества раздражающего действия с целью вызвать изменение в поведении населения.

Для борьбы с этой группой ксенобиотиков создаются антитоксические (противоядия), которые используются с целью профилактики, само- и взаимопомощи.

Разрушение живой природы юга Вьетнама в ходе (1961-1975 гг.) военных действий армии США диоксинсодержащим гербицидом с условным содержанием «оранжевый агент» можно рассматривать как первый опыт человечества по преднамеренному химическому уничтожению экологических систем (экоцид). Многолетними исследованиями тропического центра (РАН, РАМН) показали, что угрозы здоровью человека и благополучию популяций представляют нарушения, которые возникают в период первичного токсического действия «оранжевого агента», а так же во время контактов человека и животных с загрязнённой диоксинами окружающей средой до настоящего времени (30-летний период естественного восстановления загрязнённых биосистем оказался недостаточным): у людей возникают необратимые заболевания, раннее старение, медико-генетические аномалии.

Важнейшим направлением развития ксенобиологии является применение пестицидов и агрохимикатов. Особенно натуральными в последнее время стали исследования, посвящённые:

- токсикогеномике пестицидов;
- иммунотоксикологии пестицидов, в том числе изучению иммунодефицитного состояния как условия и как следствия воздействия пестицидов, затрагивающего все звенья системы иммунитета, межклеточные отношения, регуляторные медиаторные системы, а также изучению синдрома множественной химической чувствительности MCS (Multiple Chemical Sensitivity);
- комбинированному действию остаточных количеств различных пестицидов и других химических загрязнителей, поступающих в организм человека с пищевыми продуктами, водой и воздухом;
- токсиколого-гигиеническим аспектом новых технологий выращивания сельскохозяйственных культур с применением избирательно устойчивых к пестицидам генетически модифицированных растений;

- изучению различной чувствительности к патогенному действию пестицидов у разных возрастных групп населения, а также у людей с врождёнными и приобретёнными дефицитными состояниями.

Последние годы характеризуются резко возросшим вниманием к проблемам обеспечения биобезопасности. По В.А. Тутельяну к агентам биобезопасности относят прионы (простые белки, вызывающие заболевания инфекционной природы), вирусы, бактерии и их токсины, микроскопические грибы и микотоксины, водоросли и фикотоксины, простейшие и паразиты, растения и фитотоксины, животные, а также генетически модифицированные микроорганизмы, растения и животные, генетические конструкции. Источником и носителем всех этих агентов может быть пища. Биологические токсины при их остром воздействии на человека по степени опасности располагаются в последовательности: бактериальные токсины > финотоксины > фитотоксины > микотоксины. Антропогенные химические загрязнители и пищевые добавки замыкают этот ряд. При хроническом воздействии наиболее важны микотоксины (афлатоксин В₁, охратоксин А). По данным ВОЗ в мире ежегодно регистрируется от 1,5 до 2,0 млрд. случаев диарей инфекционной природы, причём 2,2 млн. со смертельным исходом. В странах с развитой экономикой до 30% населения имеют хотя бы один эпизод диарей в год.

Микотоксины – вторичные метаболиты (более 300) плесневых грибов (более 10000 штаммов, относящихся к 350 видам). Поражают растительные объекты. Могут накапливаться в продуктах животного происхождения. Наиболее широко распространёнными в мире микотоксинами являются фузариотоксины, а среди них – дезоксиноваленол (ДОН) и зеараленон. Частота обнаружения ДОН в качестве природного загрязнителя пшеницы достигла 50-100%.

Фикотоксины вырабатываются водорослями. Из 5000 видов водорослей лишь 75 видов являются токсинопродуцирующими. В максимальных концентрациях токсины аккумулируются в мидиях и меньше – в устрицах. Так называемые амнестические отравления моллюсками вызываются домоевой кислотой, диарретические отравления – оокаеовой кислотой и её производными (динофизистоксины). Нейротоксикозы вызывают бреветоксины. За последние 20 лет описаны тысячи случаев отравлений некоторыми видами рыб, причиной которых является токсин динофлагеллят-сигуатоксин. К высокоактивным токсинам, обладающим нейротропным действием относится тетродотоксин, продуцируемый некоторыми рыбами семейства Tetradontida.

Фитотоксины являются постоянными компонентами растений (фитоалексины, цианогенные, гликозиды, амигдамен, линамарин, пирролизидиновые алкалоиды и др.). Многие из них выполняют функции природных пестицидов, защищая растения от насекомых и травоядных животных. Фитотоксины, хотя и проявляют высокую токсичность, существенной опасности для здоровья населения не представляют (такие растения не употребляются с пищей). Исключение для Беларуси составляют высокотоксичные циклопептиды шляпочных грибов вида *Amanita* – аматоксины (циклические онтапептиды) и фаллотоксины (циклические гептапептиды).

Интенсивное развитие биотехнологии, в частности генной инженерии, поставило в ранг первостепенных новую проблему биобезопасности: контроль за генетически модифицированными микроорганизмами и генетически модифицированными источниками пищи.

Согласно представлением А.И. Арчакова и В.М. Говоруна (2003) индивидуальная переносимость химических соединений, толерантность организма человека к токсинам и ядам обусловлены генетическими особенностями каждого индивидуума. Два научных направления – токсикогенетика и токсикогеномика разрабатывают новые методы для оценки рисков развития побочных эффектов ксенобиотиков в зависимости от индивидуального гено- и фенотипа.

Токсикогеномика основана на новейших высокопроизводительных технологиях анализа генетического материала. Выявление генетических факторов, которые детерминируют индивидуальные особенности реакции организма на действие химикатов, позволит целенаправленно прогнозировать побочные эффекты, а также разрабатывать и применять препараты для определённых групп населения согласно генетическим особенностям или генетическому паспорту пациентов.

Вариабельность генома человека (около 3 млрд. пар оснований) по современным оценкам составляет 2-10 млн. пар оснований, часть из которых и определяет индивидуальные особенности ответа на воздействие ксенобиотиков. Известно, что вариабельность некоторых цитохромов суперсемейства цитохромов Р-450 обуславливают различную скорость биотрансформации ксенобиотиков. Так называемые «быстрая» и «медленная» группы пациентов отличаются по показателям накопления и выведения химических соединений в 10-100 раз. Достоверная информация по индивидуальной реактивности на поступление ксенобиотиков получена в медицинской практике. Так в США развитие побочных реакций при введении лекарств (ксенобиотиков) явилось причиной госпитализации 2 млн. человек и 100000 смертельных случаев только в 1994 году побочные реакции на приём лекарственных препаратов занимают 4-6-е место среди причин смертей в США.

Основные локусы генома, отвечающие за индивидуальную реакцию человека, хорошо известны. В настоящее время технология биочипов нашла применение в оценке экспрессионных профилей работы генов и определения однонуклеотидных замен (вариабельных локусов ДНК), являющихся признаками конкретного генома. С помощью биочипов, возможно проводить до 300000 определений в день у одного пациента, составляя, таким образом, основу для генетической паспортизации населения. Популярным и быстрым способом определения полиморфизма ДНК с очень низкой ценой одного определения и высокой производительностью является масс-спектрометрический анализ. Возможность мультикомплексного определения мутаций или замен, делает возможным определение до 1 млн. точек в день. Эти системы успешно работают в области промышленной геномики, являясь технологическим фундаментом для популяционного типирования. Масс-спектрические методы универсальны, поскольку позволяют не только изме-

рять индивидуальные вариации генома, но и определять ксенобиотики и их основные метаболиты.

В последние 3 года развёрнуты интенсивные исследования по формированию генетического паспорта человека. Суть этого подхода состоит в определении значительных, а в перспективе всех вариаций генетической информации на уровне ДНК для последующего научно обоснованного и целенаправленного воздействия на процессы взаимодействия организма человека с ксенобиотиками. Анализ развития технологий типирования позволяет предсказать, что уже в ближайшие 2-3 года технически это станет возможным.

В рамках прикладной ксенобиологии важнейшей задачей является внедрение метода оценки безвредности чужеродных веществ, поступающих в организм. Использование физиологических, фармакологических, биохимических, гематологических, патоморфологических и других методов исследования в опытах на животных позволяет оценить токсические свойства ксенобиотиков. Необходимо при проведении таких исследований придерживаться правил GLP. По Т.А. Гуськовой (2003) для оценки состояния рекомендуется определённый минимальный перечень тестов:

- печень (гексеналовый сон, бромсульфаминовая проба, общий белок сыворотки крови, белковые фракции сыворотки крови, общий холестерин сыворотки крови, сахар крови, активность щелочной фосфатазы, активность трансаминаз крови, желчные кислоты);
- почки (диурез спонтанный или с водной нагрузкой), относительная масса мочи, мочевины крови и её суточная экскреция, калий сыворотки крови и его суточная экскреция, натрий сыворотки крови и его суточная экскреция;
- центральная нервная система (поведенческие реакции, характер двигательной активности, реакции на внешние раздражители);
- сердечно-сосудистая система (электрокардиография, артериальное давление, определение скорости кровотока, объёма циркулирующей крови, реография, реокардиография и др.);
- кроветворение и периферическая кровь (количество эритроцитов, ретикулоцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, количество гемоглобина, гематокрит, скорость свёртывания крови, резистентность эритроцитов);
- эндокринная система (определение аскорбиновой кислоты и холестерина в надпочечниках, масса желез, гистологический и цитохимический анализ желез внутренней секреции, нагрузочные пробы).

Ранее было обсуждено, что ксенобиотики являются для организма стрессорными факторами, оказывающими неспецифическое действие.

Неспецифическая резистентность организма к ксенобиотикам осуществляется в основном посредством синтоксических или кататоксических реакций. Синтоксические реакции создают условия для усиления толерантности к токсическим агентам. Хотя их точный механизм ещё полностью не выяснен,

считают, что он опосредован глюкокортикоидами. Многие неспецифические ферменты контролируются гипоталамо-гипофиз-адреналовой системой посредством увеличения секреции глюкокортикоидов. Такие индуцибельные ферменты часто имеют повышенную чувствительность к протеолизу. Ката-токсический механизм связан с определёнными стероидами, которые ускоряют биотрансформацию токсических агентов, увеличивая или уменьшая активность ферментов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков, что приводит к образованию менее токсичных метаболитов. Синтоксический и ката-токсический механизмы играют ведущую роль в обезвреживании ксенобиотиков, что обеспечивает сохранение гомеостаза организма.

Перечень органов животных для гистологического исследования при оценке действия ксенобиотиков: головной мозг, сердце, печень, почки, лёгкие, тимус, селезёнка, надпочечники, желудок, кишечник, мочевой пузырь, поджелудочная железа, костный мозг, щитовидная железа, лимфатические узлы, а также область введения ксенобиотика. Для оценки специфического действия ксенобиотиков исследуют определённые органы и их функции (зрение, слух, вкус, размножение и др.).

В настоящее время, как указывает Т.А. Гуськова (2003) недостаточно констатировать дозовую зависимость эффекта ксенобиотика. Необходимо соотносить проявление эффекта с концентрацией действующего вещества в крови и органах-мишенях экспериментальных животных и человека. Токсический эффект должен реализоваться у всех млекопитающих при одном и том же уровне ксенобиотика в крови, но дозы, необходимые для достижения этого уровня, у разных видов значительно различаются.

В последние годы увеличивается число химических веществ, полученных с помощью биотехнологии, включая генную инженерию. Исследование их биобезопасности является бурно развивающейся отраслью знаний. Уже известно, что некоторые вещества этой группы не дают типичных ожидаемых и регистрируемых реакций. Для исследования этих проявлений рекомендуют дополнительное изучение с использованием рецепторов, внутриклеточных фракций, клеток и тканей человека. В последние годы получили развитие альтернативные методы изучения цитотоксичности ксенобиотиков (определение подвижности сперматозоидов, пробы на микробных культурах, простейших и т.д.).

Завершая данное пособие, следует пожелать будущим исследователям, занимающимся вопросами ксенобиологии, стремиться к решению традиционной задачи: узнать химическую природу ксенобиотика, его фармако(токсико)-кинетику и фармако(токсико)-динамику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арчанов А.И., Говорук В.М. Генный полиморфизм и проблемы токсикологии // 2-й съезд токсикологов России. Тез. докладов, М.- С. 4-5.
2. Василенко Ю.К. Биохимические основы фармации. Метаболизм лекарств. Учебное пособие. Пятигорск: «ПГФА», 2001. – 83 с.
3. Глик Б., Пастернак Дж. Молекулярная биотехнология. Принципы и применение. М.: «Мир», 2002. – 589 с.
4. Головенко Н.Я., Карасёва Т.Л. Сравнительная биохимия чужеродных соединений. Киев: Наук. Думка, 1983.
5. Голубев В.Н., Жиганов И.Н. Пищевая биотехнология. М.: «Деди принт», 2001. – 123 с.
6. Гуськова Т.А. Токсикология лекарственных средств, Москва: изд. Дом «Русский врач».- 2003.-154с.
7. Данченко Е.О., Чиркин А.А. Метаболические эффекты солянки холмовой. М.: «Медицинская литература», 2001. - 128 с.
8. Доценко Э.А. Прищепа И.М. Дударев А.Н. Проблемы и перспективы преподавания ксенобиологии в высшей школе // Материалы II Международной научной конференции «Ксенобиотики и живые системы». – Минск: БГУ, 2003. – С.244-247.
9. Доценко Э.А., Прищепа И.М. и др. «Иммунология для неиммунолога». Витебск: Изд-во ВГУ, 2000.- 87с.
10. Дударев А.Н. Элиминация ксенобиотиков домашней пыли // Материалы II Международной научной конференции «Ксенобиотики и живые системы». – Минск: БГУ, 2003. – С.84-88.
11. Еропкин М.Ю., Еропкина Е.М. Культура клеток как модельная система исследования цитотоксичности и скрининга цитопротекторных препаратов. Санкт-Петербург: МОРСАР АВ.- 2003.- 240с.
12. Качурин А.Х., Вайцекаускайте Г.Л. Аллергия к клещам. – Вильнюс; Мокслас. – 1988.-189с.
13. Кудряшов В.П. Загрязнение территории Республики Беларусь трансуранными элементами в результате глобальных выпадений и катастрофы на Чернобыльской АЭС, включение их в трофические цепи и формирование дозовых нагрузок / Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. Минск, 1998.- 23 с.
14. Курляндский Б.А. Научно-технический прогресс и основные тенденции в развитии токсикологической науки // 2-й съезд токсикологов России. Тез. докладов, М.- С. 9-10.
15. Литвенкова И.А., Доценко Э.А., Прищепа И.М. и др. Оценка акарологического пейзажа жилища человека для профилактики обострений бронхиальной астмы. // Иммунопатология, аллергология и инфектология.-2000.- № 2,-С. 46-50.
16. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. Москва, Медицина, 1994.
17. Нечаев А.П. (ред.) Пищевая химия. Санкт-Петербург «ГИОРД», 2003. – 640 с.

- 18.Онищенко Г.Г. Проблема химических воздействий в Российской Федерации и задачи здравоохранения // 2-й съезд токсикологов России. Тез. докладов, М.- С. 16-17.
- 19.Остроумов С.А. Введение в биохимическую экологию. Изд-во Московского университета, 1986.
- 20.Проданчук М.Г. Современные токсикологические проблемы безопасного применения пестицидов и агрохимикатов // 2-й съезд токсикологов России. Тез. докладов, М.- С. 21-23.
- 21.Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: «ИИА Ремедиум», 2000. – 398 с.
- 22.Суханова Г.А., Серебров В.Ю. Биохимия клетки. Томск: «Чародей», 2000. – 184 с.
- 23.Тутельян В.А. Природные токсины и проблемы биобезопасности // 2-й съезд токсикологов России. Тез. докладов, М.- С. 32-35.
24. Чиркин А.А. Биохимические принципы метаболической терапии // Вестник ВГМУ. - 2002. - Т.1, №1. - С. 14-18.
25. Чиркин А.А. Курс лекций по биологической химии. Витебск: ВГМУ, 2002. - 312 с.
26. Чиркин А.А. Молекулярные механизмы повреждения печени // Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2000, №1. - С. 26-33.
- 27.Чиркин А.А. Практикум по биохимии. Минск: ООО «Новое знание», 2002. - 512 с.
28. Чиркин А.А., Окорочков А.Н., Гончарик И.И. Диагностический справочник терапевта. Минск: «Беларусь», 1992. - 688 с.
- 29.Чиркин А.А., Цыкунова И.В., Доценко Э.А., Цыбин А.К. Атеросклероз и радиация. Гомель: ИПП «Сож», 1999. – 128 с.
30. Чиркин А.А., Э.А.Доценко, Г.И.Юпатов Липидный обмен: Карманный справочник врача. М.: Медицинская литература, 2003. - 128 с.
- 31.Юрин В.М. Основы ксенобиологии. Минск: ООО «Новое знание», 2002. - 267 с.
- 32.Юрин В.М., Кудряшов А.П. Ксенофитофизиология. Минск: Изд-во БГУ, 1999.
- 33.Chirkin A.A. Gamma-radiation-induced dyslipoproteinemia and accelerated development of atherosclerosis // 10 Internat.Symposium on Atherosclerosis. Montreal. Atherosclerosis, 1994, vol.109, №1, 2, P.134-135.
- 34.Hathcock J.N., Rader J.I. Food additives, contaminants, and natural toxins / In. Modern nutrition in health and disease (Ed. By Shils M.E., Olson J.A., Shike M., Williams and Wilkins. 1994. – P.1593-1611.
- 35.Kniesf F.M., Blank K.U., Bischofl E.R.C. Domestic mites as a cause of allergic diseases; a metod for management in the home environment. // 20 Int. Congr. Entomol., Firenze, Aug. 25-31, 1996: Proc. –Firenze, 1996. –P. 596.
- 36.Laur C., Bidat E., Guérin L. Allergie aux acariens: Quels moyens de control de l'environnement conseiller aux patients? // Allergol. et immunol. clin. // -1997. –Vol. 7. –№2. –P. 200-205.