

Министерство образования Республики Беларусь

Учреждение образования
«Витебский государственный университет им. П.М. Машерова»

А.Н. Дударев, А.А. Чиркин, И.М. Прищепа

ОСНОВЫ КСЕНОБИОЛОГИИ

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС

**для специальностей: 1-33 01 01 Биоэкология. Общая экология
1-31 01 01 Биология**



Витебск 2012

УДК 577(075)
ББК 28.072я73
Ч65

Авторы-составители: старший преподаватель кафедры анатомии и физиологии УО «ВГУ им. П.М. Машерова» **А.Н. Дударев**, заведующий кафедрой химии УО «ВГУ им. П.М. Машерова», доктор биологических наук, профессор **А.А. Чиркин**; проректор по науке УО «ВГУ им. П.М. Машерова», доктор биологических наук, профессор **И.М. Прищеп**

Рецензенты:

Литвенкова И.А. – заведующий кафедрой экологии и охраны природы УО «ВГУ им. П.М. Машерова», кандидат биологических наук, доцент

УМК написан в соответствии с разделом «Ксенобиология». В нем 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.

Карта электронного учебно-методического комплекса «Основы ксенобиологии»

Содержание учебно-методического комплекса	Стр.
Введение	4-10
1. Организационно-методический раздел:	11
1.1. Цели дисциплины	11
1.2. Задачи курса	11
1.3. Перечень дисциплин с указанием разделов, усвоение которых необходимо для изучения курса «Ксенобиология»	11
2. Содержание разделов и тем учебной дисциплины.....	12-18
2.1. Базовая учебная программа курса.....	12-15
2.2. Учебная программа курса.....	15-18
2.2.1. Объем дисциплины и виды учебной работы ДФО...	15-18
2.2.2. Объем дисциплины и виды учебной работы ЗФО.....	15-18
3. Теоретический раздел электронного учебно-методического комплекса «Основы ксенобиологии».....	19-142
4. Практический раздел электронного учебно-методического комплекса «Основы ксенобиологии».....	143-160
5. Блок контроля знаний электронного учебно-методического комплекса «Основы ксенобиологии».....	161-197
5.1. Тесты по дисциплине «Ксенобиология» для студентов ДФО и ЗФО	161-191
5.2. Экзаменационные материалы для проверки практических навыков для студентов ДФО и ЗФО	191-192
5.3. Вопросы к экзамену.....	193-194
5.4. Темы контрольных работ.....	194-197
5.5. Задания для самостоятельной работы студентов	197
6. Материально-техническое обеспечение дисциплины.....	198
7. Заключение	199
8. Учебно-методическое обеспечение дисциплины.....	200

Введение

Загрязнением в узком смысле слова считается привнесение в какую-либо среду новых, не характерных для нее физических, химических и биологических агентов или превышение естественного среднемноголетнего 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- и трехкратном 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 системы 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 аварии на ЧАЭС развиваются, начиная с 1987 года, 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 истощения 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, быта и 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, органов, систем и 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 катализируются 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 изучает-

ся 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. Попав 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 дей-

ствие...

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, воде, почве, пище, 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 неизменном 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 образовать 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. Им-

мунный 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 сиюминутная 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 продолжается (или многократно возобновляется), то в зависимости от самого ксенобиотика и от того, как он действует на биомишени, идут уже известные нам реакции: удаление в неизменном 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 биомишеней 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: возможна, перекрестная 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 остается ряд вопросов, требующих 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.

Завершая введение в УМК, 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.

1. Организационно-методический раздел

1.1. Цель преподавания дисциплины в изучении изменений функций живых организмов в зависимости от воздействия чужеродных факторов окружающей среды.

1.2. Задачи изучения дисциплины

- выработать негативное отношение к загрязняющим агентам;
- сформировать умение защитить свой организм от воздействия ксенобиотиков;
- изучить действие веществ на отдельные клетки, органы, организм и экосистему.
- обеспечить непрерывность и преемственность биологического образования при общеобразовательной и профессиональной подготовке.

Сформировать у студентов представление:

- об основных группах наиболее часто встречающихся ксенобиотиков, источниках и путях их распространения;
- о профилактике стресс реакции на ксенобиотики;
- об иммунных реакциях организма на ксенобиотики.

Владеть:

- простейшими умениями защитить свой организм от воздействия ксенобиотиков
- методами качественного и количественного анализа ксенобиотиков.

1.3. Перечень дисциплин с указанием разделов (тем), усвоение которых студентами необходимо для изучения данной дисциплины.

№ п/п	Наименование дисциплины	Раздел, тема
1	Экология	Отношения между организмами
2	Физиология	Физиологические реакции организма на воздействие веществ. Мембранные взаимодействия.
3	Биохимия	Метаболизм ферментов и органических веществ
4	Гигиена	Санитарно-гигиенический и эпидемиологический контроль. Методы защиты организма.
5	Валеология	Защитные системы организма. Стресс и его профилактика.

2. Содержание разделов и тем учебной дисциплины

2.1. Базовая учебная программа курса

Составитель: А.Н. Дударев - старший преподаватель кафедры анатомии и физиологии

Ксенобиология. *Типы ксенобиотиков. Биологическая активность ксенобиотиков. Мембранотропное действие ксенобиотиков. Антагонизм и синергизм ксенобиотиков. Пути поступления и выведения ксенобиотиков из живых организмов. Реакции биотрансформации ксенобиотиков. Соотношение структура-активность. Биоаккумуляция ксенобиотиков, общие закономерности, влияющие экзогенных факторов. Механизмы избирательного действия ксенобиотиков. Система скрининга ксенобиотиков. Поведение ксенобиотиков в экосистемах.*

Выпускник должен **знать:**

- основные понятия, термины и механизмы биологического действия ксенобиотиков;
- методы оценки биологической активности и безопасности ксенобиотиков;
- новейшие достижения в области ксенобиологии и перспективы их использования при целенаправленном синтезе химических соединений

Выпускник должен **уметь:**

- использовать основные закономерности действия ксенобиотиков в экологической деятельности;
- использовать методы теоретического и экспериментального исследований в биологии;
- осуществлять поиск и систематизировать научную информацию по отдельным разделам ксенобиологии.

ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА

Программа курса «Основы ксенобиологии» соответствует требованиям образовательных программ по специальности 1- 33 01 01 «Биоэкология» государственного образовательного стандарта высшего профессионального образования. Ксенобиология – активно развивающаяся отрасль биологии. Этот, сравнительно новый раздел знаний, посвящен рассмотрению широкого круга теоретических и практических аспектов, затрагивающих различные области воздействия на растения, животных и человека.

Все организмы постоянно подвергаются многократному, а часто и непрерывному действию ксенобиотиков. 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 организмы не смогли бы развиваться и воспроизводить себе подобных.

СОДЕРЖАНИЕ КУРСА

Тема 1. Введение в ксенобиологию

Предмет ксенобиологии. Цель, задачи и основные проблемы ксенобиологии. Связь ксенобиологии с другими науками. Объекты ксенобиологии. Виды ксенобиотиков. Толерантность. Перспективы ксенобиологии.

Тема 2. Общая характеристика загрязнения биосферы ксенобиотиками

Загрязнение. Виды загрязняющих агентов. Основные типы глобального химического загрязнения и их характеристика (Газообразные вещества. Тяжёлые металлы. Удобрения и биогенные элементы. Органические соединения. Поверхностно-активные вещества и др.).

Тема 3. Молекулярная ксенобиология (обмен веществ с позиции ксеноб.)

Взаимодействия организма и ксенобиотиков. Ксенобиотики регуляторы активности ферментов. Структурно-функциональная организация мембран и ксенобиотики. Молекулярная организация мембран. Трансмембранный перенос ксенобиотиков. Биоэнергетика и ксенобиотики. Окислительные системы не связанные с запасанием энергии. Свободнорадикальное окисление в ксенобиологии. Антибиотики - ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот и белков. Роль ксенобиотиков в опухолевой трансформации клеток.

Тема 4. Общий адаптационный синдром в ксенобиологии

Стадии общего адаптационного синдрома. Общий адаптационный синдром и сила стрессора. Механизмы повреждения клетки. Типы гибели клеток - некроз и апоптоз. Активаторы и ингибиторы апоптоза. Признаки некроза и апоптоза. Ксенобиотики - направленные регуляторы гибели клеток. Химическое повреждение клеток печени.

Тема 5. Метаболизм ксенобиотиков

Механизмы регуляции метаболизма: изменение активности ферментов, изменение количества фермента в клетке; изменение комплекса функций мембран. Фармакодинамика ксенобиотиков. Фармакокинетика ксенобиотиков. Факторы, влияющие на концентрацию ксенобиотиков в организме описываемые LADME-системой: 1) liberation - освобождение из вводимой формы; 2) absorption - всасывание, поглощение; 3) distribution - распределение; 4) metabolism - обмен, превращения; 5) elimination - выведение.

Тема 6. Алиментарная ксенобиология (ксенобиотики в пище)

Антиалиментарные факторы питания. Рекомендации по безопасности питания. Пищевые добавки и их характеристика (подсластители, красители, консерванты, антиоксидантные пищевые добавки, антимикробные агенты, пищевые

контаминанты). Химические компоненты пищи (витамины, минералы). Природные токсины некоторых продуктов питания. Генетически модифицированные продукты питания. Биологически активные добавки к пище. Уровень загрязнения продуктов питания радиоактивными ксенобиотиками. Значение питания в профилактике и лечении радиационных поражений.

Тема 7. Ксенобиотики в быту

Препараты бытовой химии. Летучие органические соединения. Формальдегид. Продукты сгорания: полициклические ароматические углеводороды, фенантрен, вещества, содержащиеся в твердых частицах продуктов сгорания автомобильных двигателей, печей сжигания отходов. Механизм действия никотина на здоровье человека. Асбест. Пыль производственная и домашняя - многокомпонентная система, которая включает вещества животного, растительного и микробного происхождения: пыльцу и части растений, фрагменты микробов, грибков, перхоти домашних животных, синантропных насекомых, водорослей и т.д. Сенситизация к нежелательным насекомым, обитающим в жилище человека.

Тема 8. Иммунные основы ксенобиологии

Повреждения плазматической мембраны. Внутриклеточный ионный гомеостаз. Иммунные механизмы гепатотоксичности. Развитие Т- и В-систем иммунитета. Зрелые иммунокомпетентные клетки и особенности их функционирования. Субпопуляции Т-лимфоцитов. Субпопуляции В-лимфоцитов. Естественные и адаптивные механизмы иммунологической резистентности. Растворимые факторы естественного иммунитета. Клеточные элементы естественной резистентности. Специфический (адаптивный) иммунитет. Формирование и реализация специфической иммунной реакции. Основные классы иммуноглобулинов. Интерфероны. Основные стадии иммунного ответа на антиген.

Тема 9. Токсикологическая характеристика ксенобиотиков (природные ксенобиотики - стражи и враги здоровья)

Классификация ксенобиотиков по степени токсичности. Основные молекулярные механизмы токсичности веществ. Токсикологическая характеристика и классификация ядовитых животных. Взаимодействие зоотоксинов и организма. Токсикологическая характеристика ядовитых растений и грибов. Токсикологическая характеристика ядовитых бактерий и вирусов.

Тема 10. Поведение ксенобиотиков в экосистеме

Основные пищевые цепи миграции ксенобиотиков. Факторы, влияющие на накопление ксенобиотиков в экосистемах. Роль физико-химических причин в превращении ксенобиотиков. Проблема неразлагающихся ксенобиотиков.

Тема 11. Метаболическая терапия в ксенобиологии

Климатобарокамеры - способ направленного введения ксенобиотиков в организм через легкие. Терапия экзогенными низкомолекулярными биорегуляторами и макромолекулами. Гомеопатические препараты. Клеточная метаболическая терапия. Правила GLP и GCP - западные критерии фармакологической активности ксенобиотиков и безопасности их воздействия на человека. Разнообразие ви-

дов биологической активности. Классификация видов ксенобиотиков по биологической активности. Критерии выбора тест-объекта. Методы стандартизации и контроля качества ксенобиотиков. Оценка цито-токсичности лекарственных препаратов.

Тема 12. Гормоноподобные ксенобиотики и репродуктивная система

Воздействие гормоноподобных ксенобиотиков на растения. Воздействие гормоноподобных ксенобиотиков на репродуктивную систему животных. Воздействие гормоноподобных ксенобиотиков на репродуктивную систему человека. Масштабы и причины поражения репродуктивной системы организмов. Неблагоприятное воздействие ксенобиотиков на развивающийся плод и новорожденных.

2.2. Учебная программа курса

2.2.1. Объем дисциплины и виды учебной работы

Биоэкология. Общая экология (ОДО)*, Биология (ДО)**

Биоэкология. Общая экология (ЗФО)***

Вид учебной работы	Всего часов	семестр
Всего часов по дисциплине	67*, 67**, 67***	7*, 7**, 7***
Количество аудиторных часов	44*, 44**, 44***	
Лекции	28*, 28**, 10***	
Практические	-	
Лабораторные	16*, 16**, 4***	
Самостоятельная работа	5	
Курсовая работа	-	
Вид итогового контроля		Экзамен 7

Наименование тем, их содержание, объём в часах лекционных занятий ДФО

№	Наименование тем	Содержание	Объём в часах
1	Введение в ксенобиологию	Ксенобиология: определение, цели, задачи.	
		Отрасли ксенобиологии. Связь ксенобиологии с другими науками. Виды ксенобиотиков.	2
		Классификация ксенобиотиков. Толерантность.	
2	Общая характеристика загрязнения биосферы ксенобиотиками	Загрязнение. Виды загрязняющих агентов.	2
		Основные типы глобального химического загрязнения и их характеристика.	
3	Молекулярная ксенобиология	Ксенобиотики - регуляторы активности ферментов.	4
		Структурно-функциональная организация мембран и ксенобиотики. Биоэнергетика и ксенобиотики. Роль ксенобиотиков в опухолевой трансформации клеток.	

4	Общий адаптационный синдром в ксенобиологии	Общий адаптационный синдром и сила стрессора. Механизмы повреждения клетки. Признаки некроза и апоптоза. Ксенобиотики - направленные регуляторы гибели клеток.	2
5	Метаболизм ксенобиотиков	Механизмы регуляции метаболизма. Фармакокинетика и фармакодинамика ксенобиотиков. Допинги. Факторы, влияющие на концентрацию ксенобиотиков в организме описываемые LADME-системой.	2
6	Питательные вещества - ксенобиотики	Генетически изменённые продукты. Пищевые добавки - подсластители, красители, консерванты. Витамины и микроэлементы. Уровень загрязнения продуктов питания радиоактивными ксенобиотиками. Значение питания в профилактике и лечении радиационных поражений. БАДы.	4
7	Ксенобиотики в быту	Препараты бытовой химии. Продукты сгорания. Сигаретный дым. Летучие органические соединения. Формальдегид. Пыль. Сенсибилизация к насекомым, обитающим в жилище человека.	2
8	Иммунные основы ксенобиологии	Этапы пиноцитоза. Виды фагоцитоза. Борьба с ксенобиотиками в клетке.	2
9	Токсикологическая характеристика ксенобиотиков	Яды и их виды. Классификация ксенобиотиков по степени токсичности. Связь между структурой и физико-химическими свойствами.	2
10	Поведение радиоактивных ксенобиотиков в экосистемах	Факторы, влияющие на накопление ксенобиотиков. Превращение, адсорбция, перемещение ксенобиотиков. Основные пищевые цепи миграции ксенобиотиков.	2
11	Метаболическая терапия в ксенобиологии	Разнообразие видов биологической активности. Классификация видов ксенобиотиков по биологической активности. Критерии выбора тест - объекта.	2
12	Гормоноподобные ксенобиотики и репродуктивная система	Воздействие гормоноподобных ксенобиотиков на растения, животных и человека. Механизм действия. Неблагоприятное воздействие ксенобиотиков	2

Наименование тем, их содержание, объём в часах лекционных занятий ЗФО

№	Наименование тем	Содержание	Объём в часах
1	Введение в ксено-биологию	Ксенобиология: определение, цели, задачи.	1
		Отрасли ксенобиологии. Связь ксенобиологии с другими науками. Виды ксенобиотиков.	
		Классификация ксенобиотиков. Толерантность.	
2	Молекулярная ксенобиология	Ксенобиотики - регуляторы активности ферментов.	2
		Структурно-функциональная организация мембран и ксенобиотики. Биоэнергетика и ксенобиотики.	
		Роль ксенобиотиков в опухолевой трансформации клеток.	
3	Общий адаптационный синдром в ксенобиологии	Общий адаптационный синдром и сила стрессора.	2
		Механизмы повреждения клетки. Признаки некроза и апоптоза. Ксенобиотики - направленные регуляторы гибели клеток.	
4	Метаболизм ксенобиотиков	Механизмы регуляции метаболизма.	2
		Фармакокинетика и фармакодинамика ксенобиотиков. Допинги. Факторы, влияющие на концентрацию ксенобиотиков в организме	
		описываемые LADME-системой.	
5	Питательные вещества - ксенобиотики	Генетически изменённые продукты. Пищевые добавки - подсластители, красители, консерванты.	2
		Витамины и микроэлементы. Уровень загрязнения продуктов питания радиоактивными ксенобиотиками.	
		Значение питания в профилактике и лечении радиационных поражений. БАДы.	
6	Ксенобиотики в быту	Препараты бытовой химии. Продукты сгорания.	1
		Сигаретный дым. Летучие органические соединения. Формальдегид. Пыль. Сенсibilизация к насекомым, обитающим в жилище человека.	

Лабораторные занятия ДФО, их наименование и объём в часах

№ п/п	Наименование	Объём в часах
1	Ксенобиология - новое направление в биологической науке. Расщепление пероксида водорода с помощью ферментов, содержащихся в животных клетках.	2
2	Влияние ксенобиотиков на скорость движения крови лягушки	2
3	Обнаружение в табачном дыме кислот, смол и никотина.	2

4	Алиментарная ксенобиология (ксенобиотики в пище).	2
5	Воздействие ксенобиотиков на белки	2
6	Обнаружение микроорганизмов в молоке	2
7	Вредное влияние алкоголя на процессы пищеварения	2
8	Витамины как биотический фактор	2
9-10	Методы защиты организма от ксенобиотиков. Гипобароадаптация.	4
11	Коллоквиум «Путешествие по миру ксенобиотиков».	2

Лабораторные занятия ЗФО, их наименование и объём в часах

№ п/п	Наименование	Объём в часах
1	Методы защиты организма от ксенобиотиков. Гипобароадаптация.	2
2	Коллоквиум «Путешествие по миру ксенобиотиков».	2

3. Теоретический раздел электронного учебно-методического комплекса «Основы ксенобиологии»

ГЛАВА 1 ОБМЕН ВЕЩЕСТВ С ПОЗИЦИИ 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, гисто-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 организм следующими путями: 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 XX 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. Сошестввенский, 1937). Ежи весьма устойчивы

к действию змеиных ядов, кантаридина. На кроликов практически почти не действует аминофенол, 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, чтобылизать выступающую на поверхность земли соль; первобытные жители Центральной Африки в погоне за той же солью некогда выпаривали мочу и собирали золу кала, 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» цитрусовых, «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 загрязнением 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 неко-

торых 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 би-слой 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 жидкость или текучесть. Жидкость определяет

ется 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 жидкости 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 ретикулула, до 100 видов в плазматической мембране.

Молекулярная организация мембран. Существует несколько моделей, описывающих молекулярную организацию мембран. Первую «жидкостно-мозаичную» модель строения мембраны предложили Сингер и Никольсон (1972). 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, заключенных 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 эритроцитов 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 электрохимического 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 АТФ ↔ АДФ + Р_н. 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 O₂ – субстратное фосфорилирование: $S \sim P + \text{АДФ} \rightarrow S + \text{АТФ}$;

2) аккумулирует энергию электрохимического потенциала (эхп) при разрядке внутренней мембраны митохондрии – окислительное фосфорилирование ($E_{\text{О.кисл.}} \rightarrow E_{\text{ЭХП}} \rightarrow E_{\text{АТФ}}$). В клетке АТФ выполняет свою биологическую роль в виде комплекса с ионами Mg²⁺ или Mn²⁺. 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:

- $\text{АТФ} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{АДФ} + \text{P}_\text{н} + \text{H}^+ - \Delta G = -30,2 \text{ кДж/моль}$;
- $\text{АТФ} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{АМФ} + \text{PP}_\text{н} + \text{H}^+ - \Delta G = -30,2 \text{ кДж/моль}$. 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;
- НАДФН+Н⁺ (НАДФН₂) – 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 H₂O 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 (1 АТФ 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 *c*-редуктаза); 3) цит *a* – $1/2 \text{O}_2$ (цитохром *c*-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, что обеспечивает реакцию $\text{АДФ} + \text{P}_n \rightarrow \text{АТФ}$.

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 тироидных 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 окис-

лением. 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 аккумулялирование 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: V_1 – необходим для синтеза ТПФ; липоевая кислота (витаминоподобное вещество); V_3 – необходим для синтеза HS-КоА; V_2 – необходим для синтеза ФАД; V_5 (PP) – необходим для синтеза НАД;
- биотин катализирует реакцию карбоксилирования пирувата с образованием ЩУК (щавелево-уксусной кислоты);
- V_6 необходим для синтеза пиридоксальфосфата, являющегося кофактором аспарат- и аланинаминотрансфераз, катализирующих превращение аспарата в ЩУК и аланина в пируват. 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 гене-

рация 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. $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{RH}_2 \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{R}$, где RH_2 – аскорбиновая кислота, хиноны, цитохром С, 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). $2\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$. 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.

Моноксигеназы (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 моноксигеназной 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 гидроксילирования; 2) на цит P_{450} происходит активация молекулярного кислорода. Моноксигеназный путь окисления локализован в мембранах эндоплазматического ретикула (после разрушения клеток эти мембраны замыкаются в микросферы – микросомы). Микросомальное окисление представляет короткую цепь, включающую НАДФ , ФАД , FeS – белки (адрендоксин), 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 $\text{P}_{450}\text{-R-CH}_3$. 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 ОН-групп при синтезе стероидных гормонов (кора надпочечников, тестикулы, яичники, плацента); холестерина; образование кальцитриола (витамин D₃) из 25-гидроксихолестерола в почках и при синтезе желчных кислот в печени. В коре надпочечников митохондриального цит P₄₅₀ в 6 раз больше, чем цитохромов ЦПЭ. Митохондриальные монооксигеназные системы содержатся на внутренней стороне внутренней мембраны митохондрий и включают 3 компонента: НАДФ-специфичную, ФАД-содержащую дегидрогеназу, Fe₂S₂-белок (адренodoxин) и цит P₄₅₀.

Диоксигеназы включают оба атома кислорода в молекулу субстрата R + O₂ → RO₂. 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 реакционно активны и вступают в химические реакции для приобретения недостающего электрона.

Полное восстановление O₂ до H₂O требует присоединения 4 электронов: O₂ + 4e⁻ + 4H⁺ → 2H₂O. При неполном восстановлении (т.е. присоединении 1, 2 или 3e⁻) образуются свободнорадикальные 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 R[·], металлов, излучений: X + RH → R[·] + XH.
- Удлинение, разветвление: R[·] + O₂ → ROO[·] (пероксидный радикал). ROO[·] + RH → R[·] + ROOH (гидроперекись) и т.д.
- Терминация (обрыв цепи): ROO[·] + R₁[·] → ROOR₁; R[·] + R₁[·] → RR₁.

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 ω₃-

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 С, 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+}) $\text{O}_2^{\cdot -} + \text{O}_2^{\cdot -} + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$. 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 комп-лексы 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 плесне-

вые 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 поразительные 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 XX столетия, эффективность сульфаниламидных препаратов при лечении гнойных ран и пневмококковых инфекций побудили 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 английскими учеными для лечения 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. Балезина), 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 пеницилина. 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) пуромицин связывается с пептидил-тРНК и прекра-

щает элонгацию полипептидной цепи. Комплекс отделяется от рибосомы. 2) Тетрациклины ингибируют стадию элонгации, связываясь с амино-ацильным участком рибосомы, и блокируют поступление в него амино-ацил-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 определялись 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 XX столетия; 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 прошлого столетия, 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.

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. Опу-

холевая 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 композиции 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 апириmidiновые места могут формироваться при удалении соответствующих пар оснований. Это может привести к одно- и двуцепочным разрывам или к перекрестному связыванию цепей ДНК. Действие гамма- и рентгеновского 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 (дантиноцицин, 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 (бензпирен, асбест), диетой (афлатоксин В₁), образом жизни (курение), приемом 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 ксено-

биотиков в системах микросомального окисления (цитохромы P-450, P-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 важным 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 фенобарбитал (индуктор цитохрома P-450), сахарин, могут действовать как промоторы. Наиболее известными промоторами являются кротоновое масло и форболовые эфиры. Один из них – 12-O-тетрадеканойлфорбол-13-ацетат (ТРА) в качестве рецептора имеет протеинкиназу C, 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 трансформиро-

вать нормальную клетку в опухолевую.

ГЛАВА 2 ОБЩИЙ АДАПТАЦИОННЫЙ СИНДРОМ В КСЕНОБИОЛОГИИ

Стресс – явление неизбежное, которое может настигнуть вас на работе и 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 заканчивая 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 освобождения 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 нейроэндокринной 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 ак-

тивность 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 (пестицидов, нитратов, гербицидов 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, гипофизарно-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 жирно-кислотных 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) (рис. 1).

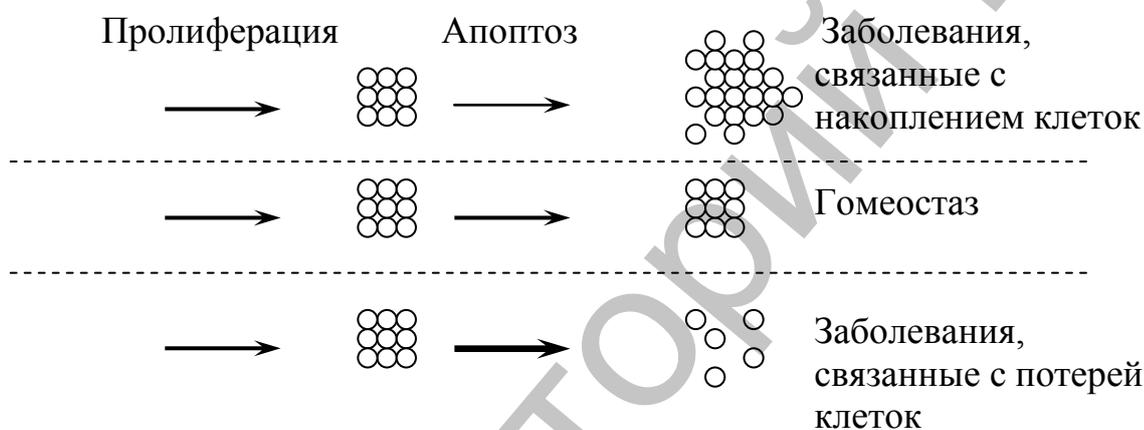


Рис. 1. Влияние пролиферации и апоптоза на гомеостаз

Супрессия, экспрессия 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) (рис. 1, табл. 1).

Таблица 1

Заболевания, связанные с ингибированием и индукцией апоптоза

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

Индукторы и ингибиторы апоптоза представлены в таблицах 2(А), 2(Б).

Таблица 2(А)

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 Кальций	Онкогены (<i>myc, rel, E1A</i>) Супрессоры опухоли (<i>p53</i>)		
Глюкокортикоиды	Цитолитические Т клетки Оксиданты Свободные радикалы Антиметаболиты		

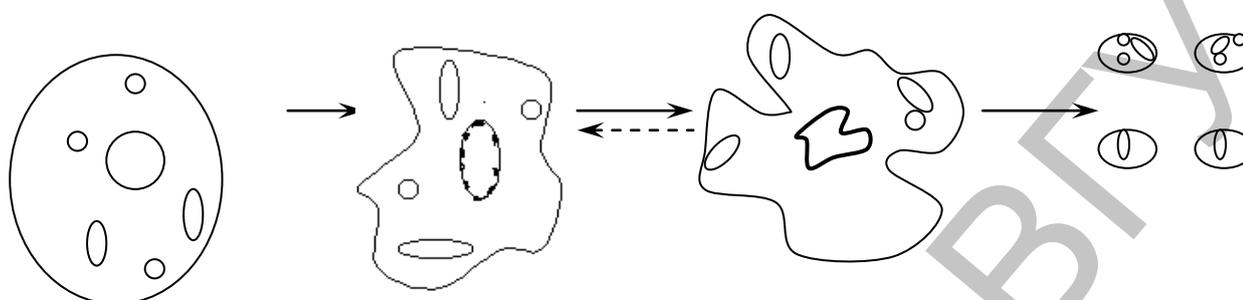
Таблица 2(Б)

Ингибиторы апоптоза

Физиологические ингибиторы	Вирусные гены	Фармакологические агенты
Ростовые факторы Внеклеточный матрикс CD 40 лиганды	Аденовирус <i>E1B</i> Vaculovirus <i>p35</i> Vaculovirus <i>IAP</i>	Ингибиторы кальпаина Ингибиторы цистеиновых протеаз Промоторы опухолей (фенобарбитал, α -гексахлороциклогексан)
Нейтральные аминокислоты Цинк	Cowpox virus <i>crtA</i> Вирус Эпштейна-Барр <i>BHRF1, LMP-1</i>	
Эстрогены	Вирус африканской сви-	

Андрогены	ной лихорадки <i>LMW5-HL</i> Вирус герпеса <i>γ1 34.5</i>
-----------	--

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



- выпячивание мембраны
- маргинация хроматина
- сжатие клетки
- фрагментация ядра
- органеллы в выпячиваниях
- апоптотические тельца
- органеллы интактные
- нет воспаления

Рис. 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 наблюдаются конденсация хроматина (образует полное или почти полное кольцо на периферии ядра), пикноз и фрагментация ядра. Происходит агрегация органелл цитоплазмы (особенно митохондрий и эндоплазматического ретикулаума), 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, далее происходит отпочковывание 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 (табл. 3).

Таблица 3

Признаки некроза и апоптоза

Апоптоз	Некроз
Запрограммированная гибель.	Гибель при ишемии, действии по-

	вреждающих 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 удается 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 пи-

римидиновых оснований, интеркаляторами (встраивание во вторичную структуру ДНК между плоскостями оснований), антиметаболитами и другими соединениями. Основная сложность их применения заключается 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 теломераза. 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 анти-теломеразных 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 химической 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 определенным объемом 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 извлеченными 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 делятся 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. 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 аномалий 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
Йод 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, этретинат, тизазон, 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, тремор, задержка мочи
Анальгетики	
Аспирин	Неонатальное кровотечение, внутричерепное кровотечение у недоношенных, стойкая гипертензия легочной артерии
Индометацин	Неонатальная гипертензия легочных артерий, нарушение сердечно-легочной адаптации, смерть плода
Антикоагулянты	
Варфарин	Эмбриопатия, задержка развития, атрофия зрительного 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 заболевания 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 дисморфогенез
Бусульфан	Задержка внутриутробного и послеродового развития, 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
Антитиреодные	
Метимазол	Зоб, изъявление срединного отдела волосистой части головы
Гипогликемические	
Хторпропамид	Частые пороки развития, гипогликемия
Транквилизаторы	
Хлордиазепоксид	Депрессия, полусознательное состояние, синдром абстиненции, гипервозбудимость
Мепробамат	Врожденные дефекты сердца, синдром абстиненции, пороки диафрагмы
Витамины	
Витамин А в дозах свыше 10000 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 $> 250 \text{ Rn/ч}$ приводят 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 иммуобилизованного фермента) и методы сухой химии (слои реагентов и ферментов, при прохождении через которые происходит реакция и образуется окрашенное вещество). Наибольшее распространение получил иммуоферментный 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 иммуобилизованных 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 эритроцитоз, преимущественно клетки РЭС и печени); протеолипосомы (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 экстраваскулярные 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). Ионизированные лекарства всасываются медленнее. Например, алкалоиды в кислой среде желудка ионизированы и не всасываются, а в кишечнике эти вещества становятся слабо ионизированными 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 – ле-

карственные 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 танином 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 волосяные 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, нуклеиновые 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 гидроксировании превращается в неактивный метаболит параоксифенил – этилбарбитуровую кислоту.
4. Появление биологической активности – фталазол гидролизует 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 деметилиимипрамин; деметилирование противокашлевого препарата кодеина ведет к образованию наркотического вещества – морфина.

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

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

Первый тип реакций конъюгации.

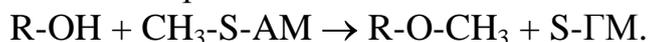
1) Конъюгация с глюкуроновой кислотой; источником остатков глюкуроновой кислоты является УДФ-глюкуроновая кислота. Глюкуронидной конъюгации подвергаются природные соединения (билирубин, стероидные гормоны и др.), ксенобиотики (фенолы, стероиды, ароматические амины и др.). В реакцию вступают субстраты,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

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, йодтиронины, токоферолы, нафтохиноны и др. Как правило, вещества должны быть циклическими соединениями, имеющими свободные аминные или гидроксильные группы. Происходит, в основном, в печени. Ферменты – сульфотрансферазы. $RXH + \text{ФАФ} \sim \text{SO}_3\text{H} \rightarrow \text{RX-SO}_3\text{H} + \text{ФАФ}$.

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. Это-

му типу конъюгации подвергаются вещества, имеющие свободную аминогруппу (серотонин, гистамин, сульфаниламиды, гидразиды изоникотиновой кислоты и др.). $R-NH_2 + \text{ацетил-КоА} \rightarrow R-NH-CO-CH_3 + HS-КоА$.

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 «гиппуровые» кислоты. Бензойная кислота + АТФ + HS-КоА → бензил-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-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 глюкокортикоидов способен увеличивать активность ферментов метаболизма ксенобиотиков.

ГЛАВА 4 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 незаменимые аминокислоты	25% растительные масла, т.к. в них есть полиненасыщенные жирные кислоты	35 г клетчатки	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) авитамины (лейцин нарушает обмен триптофана и витамина РР, индолилуксусная кислота – авитамин ниацина, аскорбатоксидаза из овощей – авитамин аскорбиновой кислоты, тиаминаза рыб – авитамин тиамина, линатин из семян льна – антагонист пиридоксина, авидин из яичного белка – авитамин 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.

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, развитие 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 союза должно указываться на этикетке. При этом она может обозначаться как индивидуальное вещество или как представитель конкретного функционального класса в сочета-

нии с кодом E. 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), рассчитываемое 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) морфофункционального 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.

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 накоп-

лению 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 зависящая 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 гепатобилиарной 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 мутагенного действия. В некоторых случаях способствует раз-

витию 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. Несанкционированное 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 использование 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 гидроксизол (ВНА) и бутилированный гидрокситолуен (ВНТ), этоксикин, пропиловый эфир галловой кислоты и t-бутилгидрохинон (ТВНҚ). Широко используемые antimicrobные 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 – диэтилнитрозомочевины.

5.2. Antimicrobные 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-нитрозодериватов. 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 большое количество нитритов, развивается метгемоглобинемия.

Диоксид серы и его соли используются для предупреждения развития коричневого окраски продуктов питания, для отбеливания, antimicrobного 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 идиосинক্রазией 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 исключено, 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, что является ключевым моментом, 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.

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 описан 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 метилртути. Описаны ртутные отравления людей, питавшихся хлебом из обработанного алкилртутью зерна пшеницы. Хронические отравления малыми концентрациями ртути гораздо труднее диагностировать. Маркетинговый лимит для ртути на 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, гипертензии, 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. Исследовалось отравление 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 остеомаляция, остеопороз, атрофия почек и их дегенерация. Заболевание вызывается сочетанием низкого потребления кальция, мобилизацией кальция из костей во время беременности и кадмийиндуцированной 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 одноразовой 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 нестабильны в окружающей среде, что позволяет использовать относительно высокие локальные концентрации действующих субстанций 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 малоэффективно или даже вредоносно 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 пести-

цидов 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 воздействием 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 этиленглиоцимина. 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 семействе цитохрома P450 – системе метаболизма чужеродных веществ и процессах конъюгации метаболитов (монооксигеназы и трансферазы). Биохимические изменения сопряжены обычно с пролиферацией эндоплазматического ретикулула. 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, относящихся к 45 группам в 262 видах пищевых продуктов, принадлежащих к 23 классам. Ре-

зультаты 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-тетрахлордibenзо-пара-диоксин 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 к высокотоксичным веществам, обладающим мутагенными, канцерогенными 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, холантрен, 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 пять и более раз.

4. Природные токсины некоторых продуктов питания.

В природных пищевых продуктах могут присутствовать антивитамины, 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 железы, нарушено образование и использование энергии. Возможно развитие аденомы и аденокарциномы поджелудочной железы.

4.2. Растительные белки, которые могут вызывать агглютинацию эритроцитов, называют «фитогемагглютинин», «фитоагглютинины» и «лектины». При по-

ступлении растительных агглютининов в организм находят инактивацию пепсина и других протеолитических ферментов. Фитогема-глютинин 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. Пирролизиновые алкалоиды содержатся в 150 наиболее распространенных лекарственных растениях (зверобой, мать-и-мачеха, огуречник и др.). Их водные и спиртовые экстракты опасны, поскольку пирролизиновые алкалоиды способны вызывать веноокклюзионные заболевания и цирротические в 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, бракоколи, 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, 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 от 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, гибберелины, цитокинины, абсциссовая кислота, эндогенный этилен и др.) и синтетических (производные арил- или арилоксиалифатических карбоновых кислот, индола, пиримидина, пиридазина, пиродола) 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 гг. XX 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 урожайностью, 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, 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 из *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 столетия было показано, что введение бычьего соматотропина (БСТ) существенно повышает удои коров. Долгое время получение достаточного количества 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 генной инженерии, с тем, чтобы иметь возможность контролировать их высвобождение в окружающую среду. В настоящее время считают, что генетически измененные микроорганизмы и растения не дадут экологических неблагоприятных 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.

ГЛАВА 5

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 «джинна». 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 испы-

таний 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: нарушение технологического процесса, ненадежность атомных установок, нарушение 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, водоемы, 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.

Страшная ситуация создается при аварии на АЭС и нарушении 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.

И 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 торфяно-болотными почвами. Высокий коэффициент перехода радионуклидов в растения характерен также для песчаных почв.

В организм животных радионуклиды в основном поступают с загрязненными кормами и водой. Накопление радионуклидов в организме сельскохозяйственных животных и их переход 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:

- 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 в различном сочетании с продуктами обмена.

Воздействие 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 воздействие 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 лучевого поражения состоит в том, что спустя весьма длительный срок после лучевого воздействия, казалось бы, в 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: его внутриутробная гибель, выкидыши, разнообразные уродства развития.

Ввиду особой опасности для здоровья человека представляется целесообраз-

ным 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, 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 накапливается 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.

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 рекомендуется для

продуктов, наиболее подверженных сильному загрязнению радионуклидами (например, грибов свежих и сухих, ягод (особенно лесных) 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 пресноводная рыба, нарезанные небольшими порциями, предварительно вымачиваются 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 молочно-кислым 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 возрасти 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. Защитная роль пищи 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 функции 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 путем видное место занимают энтеросорбенты. Это вещества, которые вводятся в пищеварительный тракт естественным путем, способные связывать радионуклиды. Они усиливают выведение радионуклидов из организма путем 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 введенные энтеросорбенты смогут захватить токсические молекулы, то будет достигнут изоволевмический способ «очистения» 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 следующие 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 глутамин и другие тиоловые соединения, биогенные амины (адреналин, гистамин, серотонин и др.). Внутренние противолучевые ресурсы организма обеспечивают также вещества – антиоксиданты, замедляющие или останавливающие реакции свободнорадикального окисления и, следовательно, уменьшающие образование радиотоксинов.

Несомненно, что профилактическая направленность лечебно-диетического питания не может быть обеспечена без соблюдения основных принципов рацио-

нального 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, рыбу, тощие сорта мяса, бобовые, гречневую крупу);
- увеличение доли растительных жиров, богатых ненасыщенными жирными кислотами;
- для профилактики лучевых поражений в рацион питания надо включать продукты с высоким содержанием липотропных веществ (творог, печень, яйца, молоко, рыбу, 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 и говяжья), язык говяжий, мясо кролика и индейки, гречневая, ячневая и 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 серо-содержащие аминокислоты;
- повышенное содержание в рационе витаминов, особенно обладающих антиоксидантными, антиокислительными свойствами (С, Р, В₂, В₆, РР, А, Е, фолиевая и пантотеновая кислоты).

Алиментарный фактор (питание) играет важную роль в патогенезе атеросклероза. В Беларуси за период 1984–1989 гг. 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 дислипидемии 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, мочевого 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 6 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 (тепла, холода, вибрации, массажа, ультразвука, электромагнитных колебаний, гипоксии и др.) в тканях организма временно нарушается гомеостаз метаболитов. Это инициирует включение неспецифических (стресс-связанных) и специфических (нейрогуморальных и метаболических) 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 на организм, чтобы развивались оптимальные реакции, которые обеспечивают лечение заболевания. 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 высокогорья). 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 макромоле-

кулами. 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 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, «цитаминины» – 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 ве-

щества, 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 получает необходимые ему микроэлементы. Их недостаток 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 ее парализовать, а малая (гомеопатическая) доза имеет стимулирующий эффект.

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. 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 ее 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 воздейст-

вие 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 набор 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 двойные связи (линолевая и линоленовая). Учитывая введение субстратов для перекисного окисления липидов в виде веществ с ненасыщенными жирными кислотами, следует позаботиться о дополнительном сопровождении антиоксидантов (витамины E, C, 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 (B_{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).

Метаболическая терапия через воздействие на эндогенные регуляторы метаболизма: компоненты аутокринной, паракринной, эндокринной, нейротрансмиттерной и других 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, дейст-

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

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

Разнообразие видов биологической активности определяется:

- 1) множеством биологических объектов и множеством протекающих в них реак-

ций;

- 2) зависит от: способа попадания вещества в организм, от дозы; от физической формы; 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 организма 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 идет об организации системы испытаний – ее значение, формирование информационного массива фундамента научных знаний о биологической активности чужеродных химических соединений.

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

Общая схема тестирования биологически активных ксенобиотиков

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

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

Определение биологической активности может быть осуществлено благодаря созданию высокопроизводительной системы испытаний. Каждое соединение обла-

дает определенными видами и степенью биологической активности. Система тестирования ксенобиотиков по биологической активности включает два взаимных подхода, которые основываются на:

- 1) уровне целевого объекта испытаний (животное, человек, растения, биоценоз);
- 2) совокупности тест-объектов, базирующихся 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, также затрудняет проведение их охрана;
- 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 все 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 здраво-

охранения 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 санитарно-гигиенические исследования проводит сеть областных центров, возглавляемая научно-исследовательским институтом.

ГЛАВА 7

ПРИРОДНЫЕ КСЕНОБИОТИКИ – СТРАЖИ И ВРАГИ ЗДОРОВЬЯ

Биохимические механизмы токсичности ксенобиотиков изучались преимущественно во второй половине XX века. Знаменитый врач XVI 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) среднетоксичные – 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% испытываемой 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 ботулинуса – 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 токсиногенен, 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, лишенные 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 трех 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 составляет 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, кишечнорастворимых, 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 приеме в пищу. Примером могут служить моллюски и рыбы, накапливающие в своем теле яд синезеленых водорослей, насекомые, питающиеся на ядовитых растениях, и другие.

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 вооруженного 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 Да, 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 ведет 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 свертывания 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 ча-

ще 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 характеризуются определенной специфичностью. Клиническая картина отравлений, вызываемых различными ядовитыми животными, существенно различается в зависимости от химической природы продуцируемых ими токсинов и механизмов их поражающего действия.

Среди насекомых имеются как активно-, так и пассивно-ядовитые виды. Вооруженным ядовитым аппаратом в виде яйцеклада или жала обладают представители отряда перепончатокрылых – наездники, пчелы, осы. Большинство жуков содержат ядовитые вещества в гемолимфе. Среди бабочек встречаются виды, снабженные 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 еще 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 отек. Отек 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 пораженные участки кожи раствором этилового или нашатырного спирта. Хороший эффект дают противогистаминные препараты, однако в тяжелых случаях необходимо обращаться за медицинской помощью. Людей, подверженных аллергическим реакциям на пчелиный яд, профилактически иммунизируют очищенными препаратами из пчелиного яда.

Шершни. Ужаления шершней вызывают местные (боль, отек, 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 отеки, захватывающие не только пораженную конечность, но и прилегающую часть туловища. Отравление может сопровождаться крапивницей, затруднением дыхания, развитием отека, в тяжелых случаях – анафилактическим шоком. Первая помощь – ужаление шершней, так, как и ужаление пчелами, 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 невооруженным 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 отека, 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, развивающееся 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 вызывающие смерть и поражение организма человека и животных. Известно более 10000 видов ядовитых растений, распространенных практически повсеместно. Ядовитые вещества содержатся во всем 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 (с подгруппой особо ядовитых) и условно-ядовитые (токсичные лишь в определенных 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 агликоны, некоторые из которых являются токсичными веществами. Ряд гликозидов являются веществами, способными в определенных 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 посвящен 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, болеголов 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, паслен);
- 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, наперстянка), печень и почки (гелиотроп, крестовник).

Один из основных патологических синдромов при остром отравлении ядами растений – это токсический гастроэнтерит. Для многих характерны раздражающее действие на слизистую ЖКТ (тошнота, рвота, диарея, боли), кровоизлияния стенок желудка и кишечника – геморрагический гастрит и энтерит. Всасывание большинст-

ва 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 мед пчел, собирающих нектар растений с ядовитой пылью (багульник). Такой мед вызывает лихорадку, рвоту, диарею.

Белена черная. Все 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. Наблюдаются гиперемия кожи лица, расширение зрачков, светобоязнь. При тяжелых формах – нарушение дыхания, потеря сознания, возможен смертельный исход.

Борщевик. Ядовитые органы: все растение, максимум веществ в надземной части в генеративной фазе. При воздействии на кожу сока борщевика вызывается ее 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, наблюдаются 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: все растение, особенно корневище. Через 15–20 мин после попадания яда в пищеварительный тракт развивается головная боль, тошнота, рвота, боли в животе. Характерны 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: все 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 представляют «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 В₁, В₂, G₁, G₂ и еще 10 соединений, являющихся производными или метаболитами основной группы. По химической природе афлатоксины являются фурукумаринами. 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-гидроксифуropираном. 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 (ингибиро-

вание ферментов углеводного и белкового обменов), цитреовиридин (нейротоксическое действие), цитринин (нефротоксическое действие).

При микротоксикозах применяют промывание желудка взвесью активированного угля в 2%-м 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 появляются 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 токсичного 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.

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* продуцируют 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 вене 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 ученые 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 утили-

зировать 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.

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 еще не является предпосылкой для ее 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 сопряжен с увеличением возможности химическим или биологическим путем экспрессии онкогенов. А это ведет 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 8 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):

Ксенобиотики

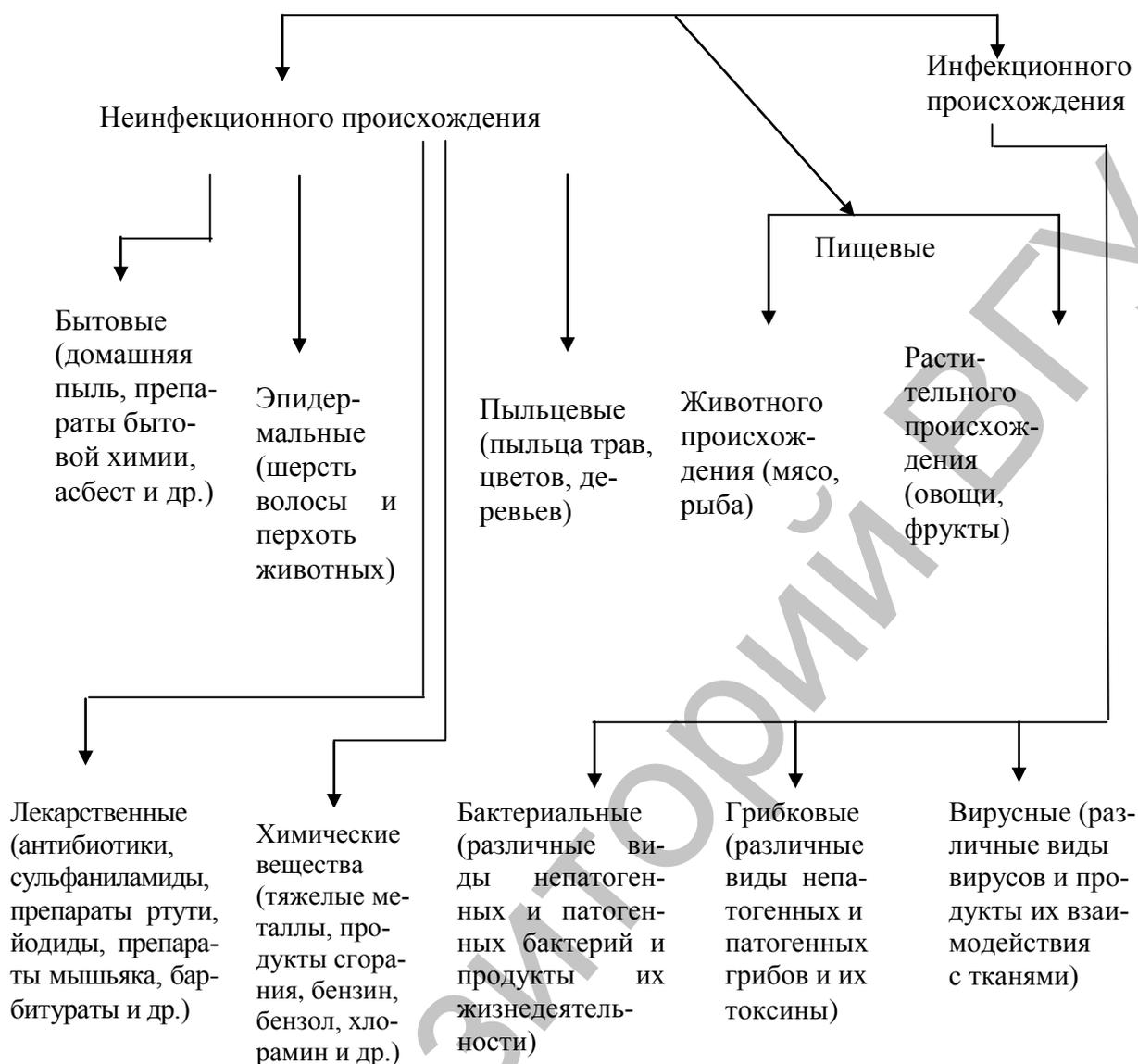


Рис. 3. Схема классификации ксенобиотиков

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, рас-

стройство 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 потребительских изделиях. **Главные источники поступления тяжелых металлов в наш 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 загрязненной воде. В их тканях оценивают содержание металлотионеина и по нему судят о степени загрязнения внешней среды ионами тяжелых металлов.

Многие думают, что фильтры на водопроводном кране способны очистить от них питьевую воду. Но лишь некоторые специальные фильтры обеспечивают такую очистку. Следует избегать употребления для питья воды 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 нашем доме что-то уже окрашено такой краской, первое, что надо сделать, это

удалить старую, облупившуюся краску, а затем покрыть поверхность краской на водяной 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:

- 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. Насы-

щенные (предельные) соединения этой группы, например, тетрахлорид углерода и тетрахлорэтан, опасны для почек и печени.

Из ароматических хлорсодержащих углеводородов наиболее часто используется **хлорбензол**. Эта легко воспламеняющаяся 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. Обходите 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-тетрахлордибензол-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, естест-

венным 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.

Асбест

Асбест широко применялся в строительных материалах как изолятор при настиле полов и покрытиях 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 микроклеточек, грибков, 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. pteronyssinus* – 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. pteronyssinus* (4,1%), обоим клещам (12,2%), тараканам (12,2%), перу подушек (3,0%), эпидермальным (4,1%).

Сенсibilизация к нежалящим насекомым, обитающим в жилище человека

И.С. Гушин 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 ингаляция 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 (*Blattella germanica*) представляет собой фракцию с М.м. 36 кДа; этот аллерген отличался от аллергенов других насекомых. Тела и фекалии *Blattella 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 аллер-

гены 2 видов тараканов – *Periplaneta Americana* и *Blattella 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 грибы, 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 гриб 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 ринитом 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 домашней пыли, то, по крайней мере, в части случаев бытовая аллергия может опосредоваться грибковой сенсибилизацией.

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. Основной 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, чтобы 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

ла таниновой кислотой, а затем стиральным средством пыль полностью освобождается от аллергенов.

Клещи погибают при температуре около 50°C и выше. А.Н. Дударевым показано, что уже при температуре 38–40°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, поскольку 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 тонкоизмельченных порошков может вызвать раздражение слизистой оболочки и тем самым спровоцировать 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%. Пред-

полагалось, 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 ковер поваренной соли (из расчета 100г/м^2) в течение 1–2 недель приводит к гибели 99% клещевой популяции.

Заслуживает внимание и неизученный отечественными и зарубежными учеными биологический метод борьбы с КДП. В пыли книжных полок наблюдается минимальное количество клещей. Одной из причин этого является наличие насекомых из отряда Сеноеды (*Sarcoptiformes*). Домовой сеноед или пыльная вошь (*Trogium pulsatorium*) – мелкий сеноед (до 2 мм) светло-желтого цвета имеет зачатки крыльев. Распространен 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 9

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 (микробов, вирусов, пересаженной ткани и т.д.) и от собственных модифицированных клеток (например, опухолевых клеток);
- 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 прессинга 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 двух-этапную 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 экстратимической дифференцировки Т-клеток в стенке кишечника.

Центральным органом В-системы иммунитета является костный мозг – основное место генерации В-клеток. Лимфопоэз В-лимфоцитов в костном мозге включает 5 этапов, завершающихся 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.

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 защитниками 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 быстроте 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 Да 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 хемотаксическим действием в организме обладают компоненты комплемента, а также 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 НАДФН₂ 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 моноцитарномакрофагальные клетки – хронического.

Специфический (адаптивный) иммунитет

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

Фактор некроза опухолей обладает наиболее выраженным цитопатогенным потенциалом. Существует в двух формах ФНО (какектин) 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 лимфоцитов. Синтез ФНО происходит при любых стрессах и патологических состояниях, включая острые инфекционные заболевания. Мишенями действия ФНО являются клетки, экспрессирующие

щие 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 фибробластами 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.

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.

Лекция № 10

Общая характеристика загрязнения биосферы ксенобиотиками.

Основным фактором, определяющим темпы и объемы 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 дает представление о величине среднесмертельной дозы (ЛД 50) и степени токсичности вещества, характере 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: линотоксинов, диоксинов, фуранов, галогенированных углеводорода, тяжелых металлов, витаминов, микроэлементов (токсикодинамика, токсикокинетика, биотрансформация, апоптоз-некроз, окислительный стресс).

В последние годы методология анализа риска и особенно один из ее 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 упрощенной 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. – действию бенз(а)пирена, 5 млн. проживает на территориях с повышенным содержанием в воздухе двуокиси 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.

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

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

- токсикогеномике пестицидов;
- иммунотоксикологии пестицидов, в том числе изучению иммунодефицитного состояния как условия и как следствия воздействия пестицидов, затрагивающего все звенья системы иммунитета, межклональные 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 аспектам 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 врожденными и приобретенными 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 > фикотоксины > 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, причем 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 распространенными 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, диаретические отравления – оокаеовой кислотой и ее 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 Tetradontidae.

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 представлениям 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 определенных 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 обуславливает 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 прием лекарственных препаратов занимают 4–6-е место среди причин смертей в США.

Лишь за последние сто лет развитие промышленности "одарило" нас такими производственными процессами, последствия которых вначале человек еще не мог себе представить. Возникли города-миллионеры, рост которых остановить нельзя. Все это результат великих изобретений и завоеваний человека.

В основном существуют три основных источника загрязнения атмосферы: промышленность, бытовые котельные, транспорт. Доля каждого из этих источников в общем загрязнении воздуха сильно различается в зависимости от места. Сейчас общепризнанно, что наиболее сильно загрязняет воздух промышленное производство. Источники загрязнений - теплоэлектростанции, которые вместе с дымом выбрасывают в воздух сернистый и углекислый газ; металлургические предприятия, особенно цветной металлургии, которые выбрасывают в воздух оксиды азота, сероводород, хлор, фтор, аммиак, соединения фосфора, частицы и соединения ртути и мышьяка; химические и цементные заводы.

Вредные газы попадают в воздух в результате сжигания топлива для нужд промышленности, отопления жилищ, работы транспорта, сжигания и переработки бытовых и промышленных отходов. Атмосферные загрязнители разделяют на первичные, поступающие непосредственно в атмосферу, и вторичные, являющиеся результатом превращения последних. Так, поступающий в атмосферу сернистый газ окисляется до серного ангидрида, который взаимодействует с парами во-

ды и образует капельки серной кислоты. При взаимодействии серного ангидрида с аммиаком образуются кристаллы сульфата аммония. Подобным образом, в результате химических, фотохимических, физико-химических реакций между загрязняющими веществами и компонентами атмосферы, образуются другие вторичные признаки. Основным источником пирогенного загрязнения на планете являются тепловые электростанции, металлургические и химические предприятия, котельные установки, потребляющие более 70% ежегодно добываемого твердого и жидкого топлива.

Основными вредными примесями пирогенного происхождения являются следующие:

а) **Оксид углерода.** Получается при неполном сгорании углеродистых веществ. В воздух он попадает в результате сжигания твердых отходов, с выхлопными газами и выбросами промышленных предприятий. Ежегодно этого газа поступает в атмосферу не менее 1250 млн.т. Оксид углерода является соединением, активно реагирующим с составными частями атмосферы, и способствует повышению температуры на планете, и созданию парникового эффекта.

б) **Сернистый ангидрид.** Выделяется в процессе сгорания серосодержащего топлива или переработки сернистых руд (до 170 млн.т. в год). Часть соединений серы выделяется при горении органических остатков в горнорудных отвалах. Только в США общее количество выброшенного в атмосферу сернистого ангидрида составило 65% от общемирового выброса.

в) **Серный ангидрид.** Образуется при окислении сернистого ангидрида. Конечным продуктом реакции является аэрозоль или раствор серной кислоты в дождевой воде, который подкисляет почву, обостряет заболевания дыхательных путей человека. Выпадение аэрозоля серной кислоты из дымовых факелов химических предприятий отмечается при низкой облачности и высокой влажности воздуха. Листовые пластинки растений, произрастающих на расстоянии менее 11 км от таких предприятий, обычно бывают густо усеяны мелкими некротическими пятнами, образовавшихся в местах оседания капель серной кислоты. Пирометаллургические предприятия цветной и черной металлургии, а также ТЭС ежегодно выбрасывают в атмосферу десятки миллионов тонн серного ангидрида.

г) **Сероводород и сероуглерод.** Поступают в атмосферу отдельно или вместе с другими соединениями серы. Основными источниками выброса являются предприятия по изготовлению искусственного волокна, сахара, коксохимические, нефтеперерабатывающие, а также нефтепромыслы. В атмосфере при взаимодействии с другими загрязнителями подвергаются медленному окислению до серного ангидрида.

д) **Оксиды азота.** Основными источниками выброса являются предприятия, производящие азотные удобрения, азотную кислоту и нитраты, анилиновые красители, нитросоединения, вискозный шелк, целлулоид. Количество оксидов азота, поступающих в атмосферу, составляет 20 млн. т. в год.

е) **Соединения фтора.** Источниками загрязнения являются предприятия по производству алюминия, эмалей, стекла, керамики, стали, фосфорных удобрений. Фторосодержащие вещества поступают в атмосферу в виде газообразных соединений - фтороводорода или пыли фторида натрия и кальция. Соединения характе-

ризуются токсическим эффектом. Производные фтора являются сильными инсектицидами.

ж) Соединения хлора. Поступают в атмосферу от химических предприятий, производящих соляную кислоту, хлоросодержащие пестициды, органические красители, гидролизный спирт, хлорную известь, соду. В атмосфере встречаются как примесь молекулы хлора и паров соляной кислоты. Токсичность хлора определяется видом соединений и их концентрацией. В металлургической промышленности при выплавке чугуна и при переработке его на сталь происходит выброс в атмосферу различных тяжелых металлов и ядовитых газов. Так, в расчете на 1 т. переплавочного чугуна выделяется кроме 12,7 кг. сернистого газа и 14,5 кг пылевых частиц, определяющих количество соединений мышьяка, фосфора, сурьмы, свинца, паров ртути и редких металлов, смоляных веществ и цианистого водорода.

Аэрозольное загрязнение атмосферы. Аэрозоли - это твердые или жидкие частицы, находящиеся во взвешенном состоянии в воздухе. Твердые компоненты аэрозолей в ряде случаев особенно опасны для организмов, а у людей вызывают специфические заболевания. В атмосфере аэрозольные загрязнения воспринимаются в виде дыма, тумана, мглы или дымки. Значительная часть аэрозолей образуется в атмосфере при взаимодействии твердых и жидких частиц между собой или с водяным паром. Средний размер аэрозольных частиц составляет 1-5 мкм. В атмосферу Земли ежегодно поступает около 1 куб. км. пылевидных частиц искусственного происхождения. Большое количество пылевых частиц образуется также в ходе производственной деятельности людей. Сведения о некоторых источниках техногенной пыли приведены ниже:

<i>ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ПРОЦЕСС</i>	<i>ВЫБРОС ПЫЛИ, МЛН.Т/ГОД</i>
1. <i>Сжигание каменного угля</i>	93,600
2. <i>Выплавка чугуна</i>	20,210
3. <i>Выплавка меди (без очистки)</i>	6,230
4. <i>Выплавка цинка</i>	0,180
5. <i>Выплавка олова (без очистки)</i>	0,004
6. <i>Выплавка свинца</i>	0,130
7. <i>Производство цемента</i>	53,370

Основными источниками искусственных аэрозольных загрязнений воздуха являются ТЭС, которые потребляют уголь высокой зольности, обогатительные фабрики, металлургические, цементные, магнезитовые и сажевые заводы. Аэрозольные частицы от этих источников отличаются большим разнообразием химического состава. Чаще всего в их составе обнаруживаются соединения кремния, кальция и углерода, реже - оксиды металлов: железа, магния, марганца, цинка,

меди, никеля, свинца, сурьмы, висмута, селена, мышьяка, бериллия, кадмия, хрома, кобальта, молибдена, а также асбест. Еще большее разнообразие свойственно органической пыли, включающей алифатические и ароматические углеводороды, соли кислот. Она образуется при сжигании остаточных нефтепродуктов, в процессе пиролиза на нефтеперерабатывающих, нефтехимических и других подобных предприятиях. Постоянными источниками аэрозольного загрязнения являются промышленные отвалы - искусственные насыпи из переотложенного материала, преимущественно вскрышных пород, образуемых при добыче полезных ископаемых или же из отходов предприятий перерабатывающей промышленности, ТЭС. Источником пыли и ядовитых газов служат массовые взрывные работы. Так, в результате одного среднего по массе взрыва (250-300 тонн взрывчатых веществ) в атмосферу выбрасывается около 2 тыс.куб.м. условного оксида углерода и более 150 т. пыли. Производство цемента и других строительных материалов также является источником загрязнения атмосферы пылью. Основные технологические процессы этих производств - измельчение и химическая обработка шихт, полуфабрикатов и получаемых продуктов в потоках горячих газов всегда сопровождается выбросами пыли и других вредных веществ в атмосферу. К атмосферным загрязнителям относятся углеводороды - насыщенные и ненасыщенные, включающие от 1 до 13 атомов углерода. Они подвергаются различным превращениям, окислению, полимеризации, взаимодействуя с другими атмосферными загрязнителями после возбуждения солнечной радиацией. В результате этих реакций образуются перекисные соединения, свободные радикалы, соединения углеводородов с оксидами азота и серы часто в виде аэрозольных частиц. При некоторых погодных условиях могут образовываться особо большие скопления вредных газообразных и аэрозольных примесей в приземном слое воздуха.

Обычно это происходит в тех случаях, когда в слое воздуха непосредственно над источниками газопылевой эмиссии существует инверсия - расположения слоя более холодного воздуха под теплым, что препятствует воздушным массам и задерживает перенос примесей вверх. В результате вредные выбросы сосредотачиваются под слоем инверсии, содержание их у земли резко возрастает, что становится одной из причин образования ранее неизвестного в природе фотохимического тумана.

Фотохимический туман (смог). Фотохимический туман представляет собой многокомпонентную смесь газов и аэрозольных частиц первичного и вторичного происхождения. В состав основных компонентов смога входят озон, оксиды азота и серы, многочисленные органические соединения перекисной природы, называемые в совокупности фотооксидантами. Фотохимический смог возникает в результате фотохимических реакций при определенных условиях: наличии в атмосфере высокой концентрации оксидов азота, углеводородов и других загрязнителей, интенсивной солнечной радиации и безветрия или очень слабого обмена воздуха в приземном слое при мощной и в течение не менее суток повышенной инверсии. Устойчивая безветренная погода, обычно сопровождающаяся инверсиями, необходима для создания высокой концентрации реагирующих веществ.

Такие условия создаются чаще в июне-сентябре и реже зимой. При продолжительной ясной погоде солнечная радиация вызывает расщепление молекул ди-

оксида азота с образованием оксида азота и атомарного кислорода. Атомарный кислород с молекулярным кислородом дают озон. Казалось бы, последний, окисляя оксид азота, должен снова превращаться в молекулярный кислород, а оксид азота - в диоксид. Но этого не происходит. Оксид азота вступает в реакции с олефинами выхлопных газов, которые при этом расщепляются по двойной связи и образуют осколки молекул и избыток озона. В результате продолжающейся диссоциации новые массы диоксида азота расщепляются и дают дополнительные количества озона. Возникает циклическая реакция, в итоге которой в атмосфере постепенно накапливается озон. Этот процесс в ночное время прекращается. В свою очередь озон вступает в реакцию с олефинами. В атмосфере концентрируются различные перекиси, которые в сумме и образуют характерные для фотохимического тумана оксид анты. Последние являются источником, так называемых свободных радикалов, отличающихся особой реакционной способностью. Такие смоги - нередкое явление над Лондоном, Парижем, Лос-Анджелесом, Нью-Йорком и другими городами Европы и Америки. По своему физиологическому воздействию на организм человека они крайне опасны для дыхательной и кровеносной системы и часто бывают причиной преждевременной смерти городских жителей с ослабленным здоровьем.

Проблема контролирования выброса в атмосферу загрязняющих веществ промышленными предприятиями (ПДК). Приоритет в области разработки предельно допустимых концентраций в воздухе принадлежит СССР. ПДК - такие концентрации, которые на человека и его потомство прямого или косвенного воздействия, не ухудшают их работоспособности, самочувствия, а также санитарно-бытовых условий жизни людей.

Обобщение всей информации по ПДК, получаемой всеми ведомствами, осуществляется в ГГО (Главной Геофизической Обсерватории). Чтобы по результатам наблюдений определить значения воздуха, измеренные значения концентраций сравнивают с максимальной разовой предельно допустимой концентрацией и определяют число случаев, когда были превышены ПДК, а также во сколько раз наибольшее значение было выше ПДК. Среднее значение концентрации за месяц или за год сравнивается с ПДК длительного действия - среднеустойчивой ПДК. Состояние загрязнения воздуха несколькими веществами, наблюдаемые в атмосфере города, оценивается с помощью комплексного показателя - индекса загрязнения атмосферы (ИЗА). Для этого нормированные на соответствующее значения ПДК и средние концентрации различных веществ с помощью несложных расчетов приводят к величине концентраций сернистого ангидрида, а затем суммируют. Максимальные разовые концентрации основных загрязняющих веществ были наибольшими в Норильске (окислы азота и серы), Фрунзе (пыль), Омске (угарный газ). Степень загрязнения воздуха основными загрязняющими веществами находится в прямой зависимости от промышленного развития города. Наибольшие максимальные концентрации характерны для городов с численностью населения более 500 тыс. жителей. Загрязнение воздуха специфическими веществами зависит от вида промышленности, развитой в городе. Если в крупном городе размещены предприятия нескольких отраслей промышленности, то создается

очень высокий уровень загрязнения воздуха, однако проблема снижения выбросов многих специфических веществ до сих пор остается нерешенной.

3. Химическое загрязнение природных вод.

Всякий водоем или водный источник связан с окружающей его внешней средой. На него оказывают влияние условия формирования поверхностного или подземного водного стока, разнообразные природные явления, индустрия, промышленное и коммунальное строительство, транспорт, хозяйственная и бытовая деятельность человека. Последствием этих влияний является привнесение в водную среду новых, несвойственных ей веществ - загрязнителей, ухудшающих качество воды. Загрязнения, поступающие в водную среду, классифицируют по разному, в зависимости от подходов, критериев и задач. Так, обычно выделяют химическое, физическое и биологические загрязнения. Химическое загрязнение представляет собой изменение естественных химических свойств вода за счет увеличения содержания в ней вредных примесей как неорганической (минеральные соли, кислоты, щелочи, глинистые частицы), так и органической природы (нефть и нефтепродукты, органические остатки, поверхностноактивные вещества, пестициды).

Неорганическое загрязнение. Основными неорганическими (минеральными) загрязнителями пресных и морских вод являются разнообразные химические соединения, токсичные для обитателей водной среды. Это соединения мышьяка, свинца, кадмия, ртути, хрома, меди, фтора. Большинство из них попадает в воду в результате человеческой деятельности. Тяжелые металлы поглощаются фитопланктоном, а затем передаются по пищевой цепи более высокоорганизованным организмам. Токсический эффект некоторых наиболее распространенных загрязнителей гидросферы представлен в таблице:

<i>Вещество</i>	<i>Планктон</i>	<i>Ракообразные</i>	<i>Моллюски</i>	<i>Рыбы</i>
1. Медь	+++	+++	+++	+++
2. Цинк	+	++	++	++
3. Свинец	-	+	+	+++
4. Ртуть	++++	+++	+++	+++
5. Кадмий	-	++	++	++++
6. Хлор	-	+++	++	+++
7. Роданид	-	++	+	++++
8. Цианид	-	+++	++	++++
9. Фтор	-	-	+	++
10. Сульфид	-	++	+	+++

Степень токсичности (примечание):

- отсутствует + - очень слабая ++ - слабая +++ - сильная ++++ - очень сильная

Кроме перечисленных в таблице веществ, к опасным загрязнителям водной среды можно отнести неорганические кислоты и основания, обуславливающие широкий диапазон pH промышленных стоков (1,0 -11,0) и способных изменять pH водной среды до значений 5,0 или выше 8,0, тогда как рыба в пресной и мор-

ской воде может существовать только в интервале рН 5,0 - 8,5. Среди основных источников загрязнения гидросферы минеральными веществами и биогенными элементами следует упомянуть предприятия пищевой промышленности и сельское хозяйство. С орошаемых земель ежегодно вымывается около 6 млн.т. солей. К 2000 году возможно увеличение их массы до 12 млн.т./год. Отходы, содержащие ртуть, свинец, медь локализованы в отдельных районах у берегов, однако некоторая их часть выносится далеко за пределы территориальных вод. Загрязнение ртутью значительно снижает первичную продукцию морских экосистем, подавляя развитие фитопланктона. Отходы, содержащие ртуть, обычно скапливаются в донных отложениях заливов или эстуариях рек. Дальнейшая ее миграция сопровождается накоплением метиловой ртути и ее включением в трофические цепи водных организмов. Так, печальную известность приобрела болезнь Минамата, впервые обнаруженную японскими учеными у людей, употреблявших в пищу рыбу, выловленную в заливе Минамата, в который бесконтрольно сбрасывали промышленные стоки с техногенной ртутью.

Органическое загрязнение. Среди вносимых в океан с суши растворимых веществ, большое значение для обитателей водной среды имеют не только минеральные, биогенные элементы, но и органические остатки. Вынос в океан органического вещества оценивается в 300 - 380 млн.т./год. Сточные воды, содержащие суспензии органического происхождения или растворенное органическое вещество, пагубно влияют на состояние водоемов. Осаждаясь, суспензии заливают дно и задерживают развитие или полностью прекращают жизнедеятельность данных микроорганизмов, участвующих в процессе самоочищения вод. При гниении данных осадков могут образовываться вредные соединения и отравляющие вещества, такие как сероводород, которые приводят к загрязнению всей воды в реке. Наличие суспензий затрудняют также проникновение света в глубь воды, и замедляет процессы фотосинтеза. Одним из основных санитарных требований, предъявляемых к качеству воды, является содержание в ней необходимого количества кислорода. Вредное действие оказывают все загрязнения, которые, так или иначе, содействуют снижению содержания кислорода в воде. Поверхностно активные вещества - жиры, масла, смазочные материалы - образуют на поверхности воды пленку, которая препятствует газообмену между водой и атмосферой, что снижает степень насыщенности воды кислородом. Значительный объем органических веществ, большинство из которых не свойственно природным водам, сбрасывается в реки вместе с промышленными и бытовыми стоками. Нарастающее загрязнение водоемов и водостоков наблюдается во всех промышленных странах. Информация о содержании некоторых органических веществ в промышленных сточных водах представлена ниже:

<i>Загрязняющие вещества</i>	<i>Количество в мировом стоке, млн. т/год</i>
<i>1. Нефтепродукты</i>	<i>26, 563</i>
<i>2. Фенолы</i>	<i>0,460</i>
<i>3. Отходы производств синтетических волокон</i>	<i>5,500</i>
<i>4. Растительные органические</i>	

<i>остатки</i>	0,170
5. Всего	33, 273

В связи с быстрыми темпами урбанизации и несколько замедленным строительством очистных сооружений или их неудовлетворительной эксплуатацией водные бассейны и почва загрязняются бытовыми отходами. Особенно ощутимо загрязнение в водоемах с замедленным течением или непроточных (водохранилища, озера).

Разлагаясь в водной среде, органические отходы могут стать средой для патогенных организмов. Вода, загрязненная органическими отходами, становится практически непригодной для питья и других надобностей. Бытовые отходы опасны не только тем, что являются источником некоторых болезней человека (брюшной тиф, дизентерия, холера), но и тем, что требуют для своего разложения много кислорода. Если бытовые сточные воды поступают в водоем в очень больших количествах, то содержание растворимого кислорода может понизиться ниже уровня, необходимого для жизни морских и пресноводных организмов.

4. Проблема загрязнения Мирового океана (на примере ряда органических соединений).

Нефть и нефтепродукты. Нефть представляет собой вязкую маслянистую жидкость, имеющую темно-коричневый цвет и обладающую слабой флуоресценцией. Нефть состоит преимущественно из насыщенных алифатических и гидроароматических углеводородов. Основные компоненты нефти - углеводороды (до 98%) - подразделяются на 4 класса:

а) Парафины (алкены) - (до 90% от общего состава) - устойчивые вещества, молекулы которых выражены прямой и разветвленной цепью атомов углерода. Легкие парафины обладают максимальной летучестью и растворимостью в воде.

б) Циклопарафины - (30 - 60% от общего состава) - насыщенные циклические соединения с 5-6 атомами углерода в кольце. Кроме циклопентана и циклогексана в нефти встречаются бициклические и полициклические соединения этой группы. Эти соединения очень устойчивы и плохо поддаются биоразложению.

в) Ароматические углеводороды - (20 - 40% от общего состава) - ненасыщенные циклические соединения ряда бензола, содержащие в кольце на 6 атомов углерода меньше, чем циклопарафины. В нефти присутствуют летучие соединения с молекулой в виде одинарного кольца (бензол, толуол, ксилол), затем бициклические (нафталин), полуциклические (тирен).

г) Олефины (алкены) - (до 10% от общего состава) - ненасыщенные нециклические соединения с одним или двумя атомами водорода у каждого атома углерода в молекуле, имеющей прямую или разветвленную цепь.

Синтетические поверхностно-активные вещества. Дeterгенты (СПАВ) относятся к обширной группе веществ, понижающих поверхностное натяжение воды. Они входят в состав синтетических моющих средств (СМС), широко применяемых в быту и промышленности. Вместе со сточными водами СПАВ попадают в материковые воды и морскую среду. СМС содержат полифосфаты натрия, в которых растворены детергенты, а также ряд добавочных ингредиентов, ток-

сичных для водных организмов: ароматизирующие вещества, отбеливающие реагенты (персульфаты, пербораты), кальцинированная сода, карбоксимети л целлюлоза, силикаты натрия. В зависимости от природы и структуры гидрофильной части молекулы СПАВ делятся на анионоактивные, катионоактивные, амфотерные и неионогенные. Последние не образуют ионов в воде. Наиболее распространенными среди СПАВ являются анионоактивные вещества. На их долю приходится более 50% всех производимых в мире СПАВ. Присутствие СПАВ в сточных водах промышленности связано с использованием их в таких процессах, как флотационное обогащение руд, разделение продуктов химических технологий, получение полимеров, улучшение условий бурения нефтяных и газовых скважин, борьба с коррозией оборудования. В сельском хозяйстве СПАВ применяется в составе пестицидов.

Соединения с канцерогенными свойствами.

Канцерогенные вещества - это химически однородные соединения, проявляющие трансформирующую активность и способность вызывать канцерогенные, тератогенные (нарушение процессов эмбрионального развития) или мутагенные изменения в организмах. В зависимости от условий воздействия они могут приводить к ингибированию роста, ускорению старения, нарушению индивидуального развития и изменению генофонда организмов. К веществам, обладающим канцерогенными свойствами, относятся хлорированные алифатические углеводороды, винилхлорид, и особенно, полициклические ароматические углеводороды (ПАУ). Максимальное количество ПАУ в современных данных осадках Мирового океана (более 100 мкг/км массы сухого вещества) обнаружено в тектонически активных зонах, подверженным глубинному термическому воздействию. Основные антропогенные источники ПАУ в окружающей среде - это пиролиз органических веществ при сжигании различных материалов, древесины и топлива.

Тяжелые металлы. Тяжелые металлы (ртуть, свинец, кадмий, цинк, медь, мышьяк) относятся к числу распространенных и весьма токсичных загрязняющих веществ. Они широко применяются в различных промышленных производствах, поэтому, несмотря на очистные мероприятия, содержание соединения тяжелых металлов в промышленных сточных водах довольно высокое. Большие массы этих соединений поступают в океан через атмосферу. Для морских биоценозов наиболее опасны ртуть, свинец и кадмий. Ртуть переносится в океан с материковым стоком и через атмосферу. При выветривании осадочных и изверженных пород ежегодно выделяется 3,5 тыс.т. ртути. В составе атмосферной пыли содержится около 12 тыс.т. ртути, причем значительная часть - антропогенного происхождения. Около половины годового промышленного производства этого металла (910 тыс.т./год) различными путями попадает в океан. В районах, загрязняемых промышленными водами, концентрация ртути в растворе и взвешях сильно повышается. При этом некоторые бактерии переводят хлориды в высокотоксичную метилртуть. Заражение морепродуктов неоднократно приводило к ртутному отравлению прибрежного населения. К 1977 году насчитывалось 2800 жертв болезни Миномата, причиной которой послужили отходы предприятий по производству хлорвинила и ацетальдегида, на которых в качестве катализатора использовалась хлористая ртуть. Недостаточно очищенные сточные воды предприятий поступали в

залив Минамата. Свиней - типичный рассеянный элемент, содержащийся во всех компонентах окружающей среды: в горных породах, почвах, природных водах, атмосфере, живых организмах. Наконец, свиней активно рассеивается в окружающую среду в процессе хозяйственной деятельности человека. Это выбросы с промышленными и бытовыми стоками, с дымом и пылью промышленных предприятий, с выхлопными газами двигателей внутреннего сгорания. Миграционный поток свинца с континента в океан идет не только с речными стоками, но и через атмосферу. С континентальной пылью океан получает (20-30) т. свинца в год.

Сброс отходов в море с целью захоронения (дампинг). Многие страны, имеющие выход к морю, производят морское захоронение различных материалов и веществ, в частности грунта, вынутого при дноуглубительных работах, бурового шлама, отходов промышленности, строительного мусора, твердых отходов, взрывчатых и химических веществ, радиоактивных отходов. Объем захоронений составил около 10% от всей массы загрязняющих веществ, поступающих в Мировой океан. Основанием для дампинга в море служит возможность морской среды к переработке большого количества органических и неорганических веществ без особого ущерба воды. Однако эта способность не беспредельна.

Поэтому дампинг рассматривается как вынужденная мера, временная дань общества несовершенству технологии. В шлаках промышленных производств присутствуют разнообразные органические вещества и соединения тяжелых металлов. Бытовой мусор в среднем содержит (на массу сухого вещества) 32-40% органических веществ; 0,56% азота; 0,44% фосфора; 0,155% цинка; 0,085% свинца; 0,001% ртути; 0,001% кадмия. Во время сброса прохождении материала сквозь столб воды, часть загрязняющих веществ переходит в раствор, изменяя качество воды, другая сорбируется частицами взвеси и переходит в донные отложения. Одновременно повышается мутность воды. Наличие органических веществ часто приводит к быстрому расходованию кислорода в воде и не редко к его полному исчезновению, растворению взвесей, накоплению металлов в растворенной форме, появлению сероводорода.

Присутствие большого количества органических веществ создает в грунтах устойчивую восстановительную среду, в которой возникает особый тип иловых вод, содержащих сероводород, аммиак, ионы металлов. Воздействию сбрасываемых материалов в разной степени подвергаются организмы бентоса и др. В случае образования поверхностных пленок, содержащих нефтяные углеводороды и СПАВ, нарушается газообмен на границе воздух - вода. Загрязняющие вещества, поступающие в раствор, могут аккумулироваться в тканях и органах гидробионтов и оказывать токсическое воздействие на них. Сброс материалов дампинга на дно и длительная повышенная мутность приданной воды приводит к гибели от удушья малоподвижные формы бентоса. У выживших рыб, моллюсков и ракообразных сокращается скорость роста за счет ухудшения условий питания и дыхания. Нередко изменяется видовой состав данного сообщества. При организации системы контроля за сбросами отходов в море решающее значение имеет определение районов дампинга, определение динамики загрязнения морской воды и донных отложений. Для выявления возможных объемов сброса в море необходи-

мо проводить расчеты всех загрязняющих веществ в составе материального сброса.

Тепловое загрязнение. Тепловое загрязнение поверхности водоемов и прибрежных морских акваторий возникает в результате сброса нагретых сточных вод электростанциями и некоторыми промышленными производствами. Сброс нагретых вод во многих случаях обуславливает повышение температуры воды в водоемах на 6-8 градусов Цельсия. Площадь пятен нагретых вод в прибрежных районах может достигать 30 кв.км. Более устойчивая температурная стратификация препятствует водообмену поверхностным и донным слоям. Растворимость кислорода уменьшается, а потребление его возрастает, поскольку с ростом температуры усиливается активность аэробных бактерий, разлагающих органическое вещество. Усиливается видовое разнообразие фитопланктона и всей флоры водорослей. На основании обобщения материала можно сделать вывод, что эффекты антропогенного воздействия на водную среду проявляются на индивидуальном и популяционно-биоценотическом уровнях, и длительное действие загрязняющих веществ приводит к упрощению экосистемы.

Лекция № 11

Гормоноподобные ксенобиотики и репродуктивная система.

Можно, пожалуй, сказать, что назначение человека как бы заключается в том, чтобы уничтожить свой род, предварительно сделав Земной шар непригодным для обитания.....

Жан Батист Ламарк

В середине XX в. характер антропогенных воздействий на биосферу начал приобретать качественно новый характер, и складывающаяся экологическая ситуация стала представлять опасность не только для "окружающей природы", но и для самого человека. Это было обусловлено, во-первых, внедрением в практику в невиданных ранее масштабах нового класса препаратов для борьбы с вредителями сельскохозяйственных культур - пестицидов и, во-вторых, - расширением и интенсификацией использования химических средств и процессов в промышленном производстве и быту.

В отношении истории появления современного класса пестицидов высказано мнение [13], что в значительной степени оно было связано с открывшейся после окончания Второй мировой войны перспективой прибыльной реализации огромных количеств оставшегося неиспользованным сырья для производства боевых отравляющих веществ, ставшего основой для создания соединений, избирательно убивающих насекомых (инсектициды), грызунов (родентициды), уничтожающих растения (гербициды) и грибы, поражающие сельскохозяйственную продукцию (фунгициды), и т.д. Поскольку применение пестицидов первоначально дало явный положительный эффект сельхозпроизводителям, а производителям самих ядохимикатов — сверхприбыли, их внедрение в практику носило характер бума.

Усиленным выделением во внешнюю среду химических токсикантов сопровождалось (и сопровождается) развитие химического производства предприятий

металлургии, машиностроения и т.п. Резкое увеличение использования в быту изделий из пластических масс, разного рода растворителей, современных моющих средств, лекарственных препаратов, косметики и т.п. также способствовало росту химического загрязнения биосферы. В результате во внешнюю среду стали поступать огромные количества (миллиарды тонн ежегодно) вредных для здоровья искусственно синтезированных химических соединений.

Как оказалось, многие антропогенные загрязнители дают гонадо- и эмбриотоксический эффект, связанный с наличием у них гормоноподобных свойств. Поэтому они получили название "гормоноподобные ксенобиотики" (ГПК), или "гормоны внешней среды" [49]. Гормоноподобная активность ГПК, за исключением синтетических аналогов половых гормонов, значительно ниже активности эндогенных половых стероидов, однако, действуя длительно или совместно с другими ГПК, они способны вызвать нарушения эндокринной функции организма.

Наиболее известные вещества этого класса (структурные формулы некоторых из них приведены на рис.1) - накопленные во внешней среде в течение десятилетий пестициды (инсектициды) при нагревании, например, при автоклавировании; они содержатся также в разного рода детергентах, моющих средствах и т.п.); эфиры фталатов, также содержащиеся в изделиях из пластика, в том числе в игрушках для детей, посуде для культивирования и других медицинских изделиях (разного рода контейнеры, чашки Петри, катетеры и т.п.); феноловые красители и индикаторы, например, хорошо известный биологам феноловый красный и др.

С чем связано гормоноподобное действие этих агентов? Ответ на этот вопрос заключается в обнаружении у ряда ГПК структурного сходства с половыми стероидами животных. Общим для тех и других оказались основа в виде ароматических углеводородов и наличие, как правило, гидроксильных групп, т.е. принадлежность их к фенолам. Последнее отражено и в названиях многих из вышеназванных агентов. Ряд ГПК, не являясь фенолами, могут метаболизировать с образованием последних, например метоксихлор, или иметь "функциональный эквивалент фенола" [44]. Сказанное можно проиллюстрировать сравнением структур эстрадиола (E2) и синтетического аналога E2 диэтилстильбэстрола (ДЭС). Несмотря на определенное внешнее различие (см. рис.1), последний имеет и упомянутое выше принципиальное сходство с E2, а его эстрогенная активность, как оказалось, значительно превосходит таковую у E2. Элементы указанного выше сходства с половыми стероидами обнаруживаются и у ряда других ГПК, в том числе пестицидов и промышленных токсикантов. Эстрогенными свойствами, хотя и менее выраженными, обладают и гормоноподобные соединения растительного происхождения — фитоэстрогены.

В то же время рецепторы к половым стероидам (в отличие от рецепторов к гонадотропинам) обладают аффинностью не только к собственным гормонам, но и к "подобным им по биологической активности молекулам" [50]. Благодаря этому ГПК приобрели способность связываться с рецепторами к половым стероидам, чаще всего - с эстрогенными рецепторами. Такие ГПК получили название "ксеноэстрогены".

Показано, что характер гормоноподобного действия нередко одного и того же ксенобиотика может быть разным. Они могут проявлять как стимулирующее, так и блокирующее действие. Как установлено, это зависит от конформационных изменений комплекса лиганд—рецептор. При этом если названные изменения ведут к приобретению способности комплексом лиганд—рецептор активировать в клетке цАМФ-зависимые процессы, ведущие к началу специфического синтеза, или транслоцироваться в ядро и таким образом стимулировать специфические процессы транскрипции и трансляции, то можно говорить о мимикрирующем эндогенные гормоны действию ГПК; если этого не происходит, но связь лиганда с рецептором осуществилась, налицо блокирующее (антиэстрогенное) действие.

Имеются данные [24] о том, что одни из наиболее распространенных во внешней среде загрязнителей - ПХБ могут модифицировать действие тиреоидных гормонов посредством связывания с рецепторами этих гормонов, с которыми они также имеют структурное сходство (см. рис. 1). ПХБ влияют и на транспорт тиреохлорорганического ряда, относящиеся к классу дихлордифенилэтанов: ДДТ и его метаболиты (ДДД, ДДЭ), метоксихлор, дикофол; циклодиены: дильдрин, гептахлор, хлордан, нонахлор; гексахлораны и другие, химически родственные соединения, входящие в группу полихлорированных бифенилов (ПХБ), содержащиеся в составе смазочных масел, клеев, растворителей и т.п.; хлорированные и бромированные производные феноксиуксусной кислоты, представляющие группу веществ промежуточного синтеза, характеризующиеся очень высокой токсичностью и получившие название диоксинов, входящих в состав гербицидов и дефолиантов, образующихся при горении соединений, содержащих хлор (мусоросжигание), и т.п.; соединения класса алкил- и нонилфенолов (входят в состав пластических масс и могут активно выделяться из них идных гормонов, связываясь с тиреоглобулинами. Как выяснилось, в клетках организма имеются рецепторные структуры, относимые некоторыми авторами к семейству эстрогенных рецепторов [48], с которыми способны связываться другие гормоноподобные, в том числе высокотоксичные соединения, например диоксины. Они получили наименование "диоксиновые рецепторы". Следствием связывания токсикантов с этими рецепторами является, как правило, их антиэстрогенный эффект. Диоксины вносят также значительный "беспорядок" в течение биохимических процессов в клетках, ведущий к образованию токсичных продуктов, изменяющих и повреждающих клеточный метаболизм. С "диоксиновыми рецепторами" могут также связываться некоторые разновидности галогенизированных бифенилов.

Выяснилось, что большинство пестицидов, особенно хлорорганических (ХОП), обладают высокой устойчивостью к химической, физической и фотодеградации. Поэтому сохранение во внешней среде некоторых из них, например ДДТ, исчисляется десятилетиями. С пылью и водой, в которой они практически не растворяются, а также животными мигрантами (рыбы, птицы и др.) токсиканты способны переноситься на огромные расстояния. Их определяют в организме животных в регионах, где они никогда не производились и не применялись, например в Арктике. Следует особо отметить, что многие пестициды и другие химические токсиканты являются липофильными агентами и активно аккумулируются в жи-

ровой ткани, очень медленно подвергаясь метаболизму и выведению из организма.

Появление во внешней среде ГПК, с которыми организм не сталкивался в процессе эволюции и к которым не выработались в отличие, например, от фитоэстрогенов, обладающих способностью к конъюгации с глюкуроновой кислотой, механизмы быстрого обезвреживания и выведения из организма, принципиально изменило экологическую ситуацию на Земле. Свидетельством этого прежде всего стали появившиеся в конце 60-х - начале 70-х годов прошедшего века сообщения о резком снижении численности (или даже исчезновении) популяций ряда диких животных в местах, где интенсивно использовались различные типы агрохимикатов и промышленных токсикантов. Дикие животные явились наименее защищенными от вредных факторов среды представителями живой природы. В отличие от людей они не подвергают пищу предварительной обработке, не фильтруют воду для питья, воздух для дыхания и т.д. Поэтому они первыми приняли на себя удары антропогенного загрязнения биосферы.

Специальные исследования показали, что причиной уменьшения численности диких животных стало преимущественно не прямое (летальное) действие токсиканта на жизненно важные функции, а, как правило, длительное воздействие "малых" доз, вызывающее репродуктивные эффекты, проявляющиеся снижением или прекращением воспроизводства. При анализе причин этого были изучены различные классы животных — от простейших до высокоорганизованных. Мы последовательно кратко рассмотрим данные исследований, получивших наибольшее освещение в литературе и проведенных на большом материале с использованием современных методов.

Большое число работ выполнено на обитателях водной среды. В водоемы в первую очередь стали поступать огромные объемы отходов хозяйственной деятельности человека. Поэтому изучение гидробионтов дало богатый материал, касающийся характера реакции репродуктивной системы на антропогенные воздействия. Как установлено, водные организмы, особенно беспозвоночные, способны к активной аккумуляции попадающих в воду токсикантов. Так, у мидий индекс биоконцентрации, показывающий во сколько раз содержание агента в организме превышает его концентрацию в окружающей среде (т.е. воде), для ДДТ и ряда других инсектицидов составил до 690 000 (!!!), у креветок - 1500, у некоторых видов рыб - до 37 800 [16].

Проведенное в 70-80-е годы прошлого столетия обследование прибрежных зон Атлантики, тихоокеанского побережья США и Канады и морей Юго-Восточной Азии выявило резкое снижение численности (в районах портов почти полное исчезновение) многих видов брюхоногих: моллюсков, устриц, морских улиток и др. Удалось выявить связь этого явления с широким применением ряда фунгицидов, в частности трибутилтина [28], относящегося по биохимической структуре к фталатам. Благодаря наличию у этого агента свойств моллюсцицида его стали добавлять в красители для обработки подводных частей портовых сооружений и днищ морских судов, что предотвращало развитие на них моллюсков, водорослей и других организмов. Как выяснилось, с этим было связано нарушение формирования половой системы названных беспозвоночных. Так, у самок раздельнополых

видов отмечены явления разной степени маскулинизации: от частичной трансформации яйцеводов в семенные протоки до появления сформированных структур последних, формирования "пениса" и др. Описанные явления, вызвавшие резкое снижение способности брюхоногих к размножению, связали с выявившимися у трибутилтина свойствами антиэстрогена [70]. Оказалось, что эти свойства он способен проявлять в очень низких концентрациях - 0,5 нг/л.

Изменения органов репродуктивной системы рыб под влиянием ГПК впервые отмечены [53] в популяциях, обитавших ниже по течению от находящихся на берегу целлюлозно-бумажных комбинатов и других источников загрязнения водной среды. В воде этих рек обнаружены стероиды растительного происхождения, попавшие в реки с отходами названных производств. Под действием бактерий они конвертировались в С19-стероиды, обладающие андрогенными свойствами. В зависимости от свойств агента изменения в репродуктивной системе рыб носили разный характер: замедленное созревание органов размножения, уменьшение размеров гонад, снижение содержания тестостерона и эстрадиола, явления гермафродитизма по типу формирования "овотестис", плохая выраженность (или отсутствие) вторичных половых признаков. В некоторых реках штата Флорида (США) утак называемых москитных рыб наблюдали явления маскулинизации самок и нарушение полового поведения самцов. При этом «маскулинизированные» самки пытались участвовать в сексуальных актах с нормальными самками или друг с другом [38].

Сокращение численности многих видов рыб, связанное с антропогенным загрязнением (особенно мест нереста), отмечено и в бассейнах рек европейской части России [10,13]. В частности, выявлено резкое сокращение численности осетра в низовьях рек азовского бассейна. Специальные исследования показали уменьшение у этого вида содержания эстрадиола, глюкокортикоидов, гормонов щитовидной железы, часто отмечалась дегенерация половых клеток с "резорбцией" половых желез. Резкое сокращение численности осетровых в Каспии связали с высоким содержанием в тканях этих видов гексахлорана.

Насыщение организма рыб, особенно промысловых, пестицидами опасно и для людей, потребляющих эту рыбу в пищу. Вода и гидробионты явились одним из основных звеньев в "пищевой цепочке", по которой токсиканты попадают в организм человека. Особенно ярко это демонстрируется на примере ситуации, сложившейся в регионе Великих озер, в котором было сконцентрировано большое количество промышленных, в том числе химических, предприятий США и Канады, несколько АЭС и где интенсивно применялись сельскохозяйственные ядохимикаты. В середине 60-х — начале 70-х годов XX в. этот регион стал одним из наиболее загрязненных мест на Земле. Токсикологические исследования показали присутствие в воде озер различных представителей хлор- и фосфорорганических пестицидов, в том числе большие количества ДДТ и его метаболитов, а также дильдрин, мирекса, токсафена; диоксинов и фуранов, ПХБ, бензпирена, ряда тяжелых металлов: ртути, свинца, кадмия и др. В последующем перечисленные токсиканты были выявлены в иловых отложениях, водорослях, растениях, тканях рыб, обитавших в регионе птиц и других животных [39]. Поскольку проживающее в районе Великих озер население в значительной степени обеспечивало себя

озерной водой и рыбой, а также сельскохозяйственными продуктами, полученными на землях этого региона, загрязнители попали и в организм людей. В сыворотке крови, а также в грудном молоке, жидкости фолликулов яичников и сперме жителей обнаружены многие токсиканты, загрязнители биосферы региона. Иллюстративно в этом плане наблюдение, сделанное в начале 70-х годов XX в. в районе озера Мичиган, где через зараженную рыбу в организм беременных жительниц региона попали ПХБ. Далее через плаценту и грудное молоко токсиканты проникли в организм плодов и новорожденных [42]. При наблюдении в течение последующих 10 лет у потомства этих женщин обнаружены нарушение функции щитовидной железы, снижение (по сравнению с общепопуляционными) показателей умственной активности детей, а также их иммунного статуса. Авторы считают, что это связано с действием ПХБ на пренатальный онтогенез щитовидной железы, изменения функции которой оказывали неблагоприятное влияние на развитие мозга плодов.

В 70-80-е годы XX в. зоологами было отмечено повсеместное катастрофическое снижение популяций практически всех видов земноводных, особенно - лягушек. Причины такого явления до конца не раскрыты.

Многие исследователи [45, 63] связали это с действием пестицидов, в частности ДДТ, нитратов и нитритов, а также загрязнением водоемов нефтепродуктами. Согласно S. Sower и соавт. [63], у амфибий, обитающих в местах, загрязненных названными токсикантами, резко (в 3 раза) снижено содержание гонадотропин-рилизинг-гормона в ткани головного мозга и андрогенов в половых железах. Это отражается на половой активности животных, в частности возникновение явления десинхронизации в готовности самок и самцов к брачному периоду связано с действием токсикантов на центры, регулирующие репродуктивную функцию [8]. Снижение численности земноводных объясняется также воздействием загрязнителей на выметанную икру и трансформацию зародышей, которые более чувствительны к неблагоприятным воздействиям, чем взрослые особи. Результатом этого, помимо прекращения развития и гибели эмбрионов, стало возникновение у них пороков, в том числе органов половой системы. Так, в местах, загрязненных ДДТ, ПХБ и диоксинами, среди исследованных амфибий наблюдалось увеличение числа особей с признаками гермафродитизма: одновременно обнаруживались элементы и женской и мужской гонад ("овотестис") [55, 63].

В последние десятилетия у амфибий помимо описанных нарушений повсеместно, в том числе на территории России, отмечено [21, 63] резкое увеличение числа особей с пороками развития конечностей (полимелия, полидактилия и т.п.). В некоторых местах, например в штате Нью-Гармшир (США), наиболее "насыщенном" агрохимикатами, это явление наблюдалось у 80% особей гигантской и зеленой лягушек.

В 1980 г. после длительных проливных дождей в воды озера Апопка (США, Флорида) из близлежащего хранилища попали в большом количестве химические токсиканты, в том числе обладающие гормоноподобным свойством ДДТ и продукты его метаболизма (ДДЭ, ДДД), дикофол, хлорбензолат, дихлорбензофенон и ряд других. В последующие годы было отмечено резкое (на 90%) уменьшение в озере численности молодых аллигаторов [75]. Выяснилось, что частота хетчинга

(вылупления) зародышей этих рептилий при норме 65—80% после 1980 г. составила только 20%, а смертность появившегося на свет потомства достигла 50% и превысила обычную в 10 раз. У молодых самцов обнаружены признаки демаскулинизации: значительное уменьшение размеров половых органов, нарушения сперматогенеза, двукратное снижение содержания в крови тестостерона и увеличение концентрации эстрадиола. У самок наблюдались сходные гормональные изменения, сопровождавшиеся поликистозом яичников и другими изменениями [35]. Механизм демаскулинизации у аллигаторов Апопки заключался в блокирующем андрогенные рецепторы действии дихлордифенилэтанов: метаболита ДДТ - ДДЭ и дикофола, что вело к изменению активности энзимов стероидогенеза, а также вызывало нарушения секреции ЛГ-РГ и соответственно ЛГ гипофизом [75].

Начиная с 60-х годов прошедшего века в ряде стран в местностях, обработанных агрохимикатами, отмечено снижение численности популяций многих видов птиц. В организм пернатых токсиканты поступают двумя основными путями: у водоплавающих — через съедаемую ими рыбу, у хищных — тем же путем или при поедании пораженных животных и других птиц. Кроме того, при опылении полей, садов и других объектов пестицидами последние в больших количествах попадают непосредственно в гнезда. Проникая через оболочки яйца токсиканты аккумулируются в желтке, в результате чего их концентрация в яйцах часто достигает величин, значительно превосходящих концентрацию в организме взрослых особей. Поэтому влияние вредных агентов на репродуктивный процесс у птиц сказалось прежде всего на развитии эмбрионов, состоянии оболочек яиц (резкое повышение хрупкости скорлупы) и хетчинге (выклевывании) [32].

В районе Великих озер, в Южной Калифорнии, на атлантическом побережье США и Канады в местах, загрязненных ДДТ, ПХБ, метоксихлором и диоксинами, у некоторых видов чаек, морских ласточек и других птиц отмечены явления феминизации самцов — гипоплазия семенников, персистенция мюллеровых протоков и сдвиг соотношения полов потомства в сторону самок [31]. С преобладанием самок в популяции связывают выявленное у вышеназванных видов патологическое репродуктивное поведение в виде совместного использования гнезда несколькими самками ("female-female pairing"). В результате в одном гнезде обнаруживалось количество яиц, в 2—3 раза превышающее обычное, что отрицательно сказывалось на результатах высидивания. При этом отмечалось также снижение родительского инстинкта хозяек гнезд. У самок некоторых видов обнаруживали функционирующий правый яйцевод (в норме функционирует только левый) и гипертрофированный левый яичник - свидетельство чрезмерного эстрогенного влияния [32].

Наибольшее внимание привлекают данные о влиянии ксенобиотиков на репродуктивную систему млекопитающих. К сожалению, эти данные немногочисленны. Основной материал был собран в уже упоминавшихся регионах и в первую очередь у водных млекопитающих, в организм которых токсиканты поступают, помимо непосредственного контакта с загрязненной водой, через съедаемую ими рыбу и другие водные и растительные организмы. Токсикологические исследования, проведенные у обитавших в районе залива Св. Лаврентия (Канада)

дельфинов белух, стадо которых сократилось во второй половине XX в. в 10 раз (с 5000 до 500), обнаружили в водах залива, а также в организме животных повышенные концентрации хлорорганических соединений: ПХБ, ДДТ, мирекса, а также бензпирена, ртути и свинца. Исследование погибших животных выявило у них разнообразные патологические изменения: новообразования, признаки инфекции (проявления подавления иммунной системы), гиперплазию коры надпочечников, явления истинного гермафродитизма и др. [26].

Почти повсеместно за последние десятилетия отмечено резкое сокращение численности тюленей. Так, в 60-70-е годы XX в. в районах, прилегающих к месту впадения в Северное море Рейна, одной из наиболее загрязненных в то время рек Европы, колония обитавших там тюленей сократилась в 4 раза [33]. Исследование тюленей, обитавших в Ливерпульской бухте Ирландского моря, в водах которой также была выявлена высокая концентрация ПХБ, показало [18] широкое распространение у этих животных стеноза и окклюзии полости матки, явившихся, вероятно, одной из причин снижения их плодовитости. У тюленей Северного моря и обитавших там же бурых дельфинов обнаружены фиброзные изменения щитовидной железы, снижение количества коллоида в фолликулах и уровня тиреоидных гормонов [61]. А. Bergman, M. Olsson [20] наблюдали у балтийских тюленей гиперплазию коры надпочечников и нарушение сперматогенеза, которые они связали с влиянием хлорорганических соединений. Согласно данным Института зоологии РАН, численность тюленей Балтийского моря уменьшилась за последние 50 лет более чем в 10 раз.

Проведенные в России исследования репродуктивной системы рыжей полевки, зайца и кролика [9] показали, что в местах, обработанных 2,4-Д, севином и другими токсикантами, спустя год у животных наблюдаются нарушения сперматогенеза, увеличение частоты внутриутробной гибели и гибели новорожденного потомства. Патология сперматогенеза у быков обнаружена при действии ядохимиката, содержащего и хлор-, и фосфорорганический компонент, - трихлорметафоса [11].

Примечательна история изучения причин внезапного сокращения в 80-90-е годы прошлого столетия численности и появления разнообразных репродуктивных нарушений у пантер в Национальном парке штата Флорида в США. Токсикологические исследования выявили присутствие в жировой ткани погибших животных ДДЭ, ПХБ, хлордана, нонахлора, а также ртути [19]. У самок обнаруживалась гиперплазия щитовидной железы, повышенное содержание в крови тиреоидных гормонов и пониженное - тестостерона. У родившихся в 70-80-е годы XX в. самцов стали все чаще выявляться крипторхизм и пониженное содержание тестостерона, а исследование спермы показало значительное снижение концентрации и подвижности спермиев и увеличение количества сперматозоидов с морфологическими дефектами. Выяснилось, что основной пищей для пантер служили отлавливаемые ими еноты. Последние постоянно обитали в районах, интенсивно загрязненных ДДТ и его метаболитами, метоксихлором, оксихлорданом, ртутьорганическими пестицидами и другими токсикантами, которые они активно аккумулировали. Следует отметить, что периодическое обследование самцов пантер обнаружило нарастающее увеличение частоты крипторхизма. К 1995 г. этот порок об-

наруживался у 90% особей, родившихся в конце 80-х — начале 90-х годов XX в. [29]. Многие самцы оказались "стерильными".

Все эти весьма тревожные факты мы решили изложить столь подробно для того, чтобы яснее представить, что, возможно, ожидает в будущем человечество, если оно будет продолжать совершать неосмотрительные действия. Ниже мы попытаемся обосновать реальность этого предположения, хотя, на первый взгляд, особых оснований для этого нет. Ведь продолжительность жизни человека (в среднем в мире) увеличивается, качество жизни (хоть и с разной скоростью в разных странах) улучшается. Правда, именно в последние десятилетия стали появляться признаки несоответствия "прогрессивной поступи" таким явлениям, как пандемия СПИД, пробуждение "побежденного" туберкулеза, активация вирусных гепатитов с появлением новых штаммов их, резкий рост в промышленно развитых странах злокачественных новообразований органов репродуктивной системы (яичко, молочная железа, предстательная железа), сокращение продолжительности жизни (особенно мужчин) в России. К этому следует добавить, что проведенные в разных странах исследования пищевых продуктов, сыворотки крови, грудного молока, спермы, жидкости фолликулов яичников и тканей различных органов людей, в том числе жителей России и стран СНГ [1, 3, 13, 34, 37, 68], выявили в указанных биологических жидкостях и тканях практически все токсиканты, упомянутые выше: пестициды, диоксины и фураны, ПХБ, фталаты и т.д. При этом у отечественного контингента содержание многих из названных агентов превышало их содержание у жителей стран Запада до 10 раз.

Среди данных, относящихся к разряду интегральных, свидетельствующих с большой долей вероятности о наличии повсеместно распространенных повреждающих влияний на репродуктивную систему, следует назвать результаты стандартизованных исследований динамики показателей спермограмм "нормальных мужчин" за последние 50—70 лет. Уже в первых работах, посвященных этой проблеме [27, 43], установлено, что у мужчин США за период 1930—1980 гг. среднее содержание сперматозоидов в 1 мл эякулята снизилось более чем в 2 раза — со 140 до 60 млн. Проведенный E. Carlsen и соавт. [23] анализ параметров спермограмм почти 15 000 мужчин разных стран за период 1938—1990 гг. показал, что средняя концентрация сперматозоидов за это время снизилась со 113 до 66 млн/мл. Это подтверждено и данными других исследователей. Анализ 577 спермограмм англичан, доноров спермы, показал [40], что если у родившихся до 1959 г. средняя концентрация сперматозоидов составляла 98 млн/мл, то у родившихся после 1970 г. она снизилась до 78 млн/мл. Сходные данные получены при изучении спермограмм 1351 донора спермы во Франции и кандидатов в доноры в Бельгии за 20-летний период начиная с 70-х годов минувшего века. У французских доноров средняя концентрация сперматозоидов снизилась с 89 до 60 млн/мл. Выявлена также отрицательная динамика содержания подвижных спермиев и спермиев с нормальной морфологией [17]. Примечательно, что у бельгийцев, кандидатов в доноры спермы, до 1980 г. субнормальные характеристики спермограммы обнаруживались лишь у 5% обследованных, а после 1980 г. — уже у 40%. При этом "отсев" кандидатов в доноры спермы как "неперспективных" увеличился за 17 лет с 13 до 54% [71]. Аналогичные закономерности выявлены при изучении

характера сперматогенеза у мужчин Греции, Италии и ряда других стран [2]. Согласно расчетам, «скорость» падения концентрации спермиев в эякуляте мужчин Европы составила примерно 2% в год.

Все это послужило основанием для заключения об общем снижении сперматогенной функции у мужчин за последние 50 лет. Именно этим объясняются постепенное изменение (в сторону уменьшения) количественных параметров "нормальной" спермограммы, публикуемых в соответствующих руководствах, в том числе руководствах Всемирной организации здравоохранения [76], а также рост частоты бесплодия, обусловленного "мужским фактором".

Однако в ряде сообщений тенденция снижения показателей спермограммы не подтверждена и различия объясняли вариабельностью показателей в разных странах и разных географических местностях. С целью уточнения этих вопросов Sh. Swan и соавт. [67] провели "реанализ" данных E. Carlsen и соавт. [23], наиболее репрезентативных из вышеперечисленных. Кроме непосредственно пересчета результатов они исключили из материала E. Carlsen и соавт. малочисленные группы, а также группы, обследовавшиеся в связи с бесплодием. Был изучен также дополнительный материал последующих лет (до 1996 г.). В результате были полностью подтверждены выводы группы E. Carlsen. Более того, на основании полученных результатов Sh. Swan и соавт. пришли к выводу об усилении за последние годы тенденции к снижению количественных и качественных параметров спермы человека. Графически сводные данные 3 групп исследователей, касающиеся динамики показателей спермограммы человека в XX в., представлены на рис. 2.

Представленные результаты позволяют считать достаточно объективным общий вывод о снижении сперматогенной функции людей за последние десятилетия. К такому же заключению пришли и отечественные авторы, анализировавшие эту проблему [2, 13].

Существует, однако, точка зрения [66], согласно которой снижение концентрации сперматозоидов у мужчин имеет место только в Европе и Америке и не характерно для азиатских и африканских стран. Об этом же свидетельствует анализ результатов исследований сперматогенной функции по разным регионам, наиболее выраженные изменения обнаружены у мужчин, проживающих в промышленных районах, в то время как в районах с сельскохозяйственным уклоном ухудшения в показателях спермограммы отсутствовали или были выражены в слабой степени [70]. Это требует, с одной стороны, проверки, но с другой, может рассматриваться как подтверждение роли загрязнителей, характерных для промышленно развитых стран, в возникновении патологии репродуктивной функции человека.

Большинство исследователей связывают причины снижения активности сперматогенеза у современного мужчины с последствиями действия неблагоприятных средовых факторов. Уже в 80-х годах прошлого века появились публикации, в которых сообщалось об обнаружении в семенной жидкости людей ряда химических токсикантов. Так, несколькими исследовательскими группами [24, 59] в сыворотке крови и сперме рабочих ряда предприятий, а также лиц, не подвергавшихся непосредственному влиянию профессиональных факторов, выявлены концентрации свинца, кадмия, магния, цинка, меди, селена, фтора, превы-

шающие допустимые. ХОП обнаружены в семенной жидкости [30, 68 и др.]. Это свидетельствовало о способности многих металлов, в том числе тяжелых, и других химических веществ преодолевать гематотестикулярный барьер. При исследовании биоптатов яичек у рабочих, контактировавших на производстве с дибромхлорпропаном и хлоропреном, обратившихся в клинику по поводу бесплодия, выявлены снижение количества стволовых сперматогенных клеток, дегенерация сперматогоний, уменьшение числа спермиев в эякуляте, снижение их подвижности и увеличение количества морфологически аномальных форм [52, 69]. Одновременно в крови этой группы мужчин отмечено повышенное содержание ЛГ и ФСГ. Аналогичное действие обнаружено у кадмия, свинца, марганца, ртути, ряда алкилирующих агентов, бисульфана, инсектицидов ДДТ, ДДЭ, хлордана, диоксинов, хлоропрена, дибромхлорпропана, ПХБ и других агентов [5, 36, 54]. К непосредственно действующим на гонады факторам можно причислить, согласно ряду данных, и фосфор [7]. У рабочих фосфорного производства в первые 5 лет работы установлено снижение уровня тестостерона, рост секреции ЛГ и ФСГ, свидетельствующие о развитии состояния гипогонадизма. Точки зрения на первичное поражение гонад при фтористой интоксикации придерживается В.И. Токарь [12].

Нарушения сперматогенеза обнаружены также при воздействии таких агентов, как фенол, толуол, бензин, хлорид аммиака. Аналогичный эффект дает ряд лекарственных средств: седативные препараты и антидепрессанты, отдельные антибиотики, сульфаниламины, некоторые диуретики, гипополипимические средства, противоязвенные препараты, гипотензивные и химиотерапевтические средства и т.п. [2, 48, 69].

Биологически особую повреждаемость сперматогенной функции можно объяснить тем, что у млекопитающих животных и человека процесс сперматогенеза, т.е. продолжающаяся трансформация и пролиферация всех типов клеток - от стволовых до зрелых, продолжается и во взрослом состоянии, в то время как оогенез заканчивается еще внутриутробно. Как известно, малодифференцированные клетки являются наиболее чувствительными к действию самых разнообразных факторов. Нарушения сперматогенеза могут быть связаны и с воздействием вредных агентов на регулирующие функцию половых желез механизмы, что ведет к изменениям синтеза и секреции нейрогормональных факторов и гонадотропинов.

Среди других типов нарушений мужской репродуктивной системы, которые также связывают с влиянием вредных факторов среды, следует назвать в первую очередь резкий (в 2—4 раза) рост в последние десятилетия частоты таких, относящихся к признакам феминизации, врожденных нарушений, как крипторхизм и недоразвитие пенильной уретры (гипоспадия) [41]. В промышленно развитых странах отмечен рост (в 3—5 раз) частоты злокачественных новообразований яичка, а также "катастрофический" рост частоты рака предстательной железы [40]. По мнению R. Sharpe и соавт [62], в механизме развития крипторхизма имеет значение увеличение в крови эмбриона и плода содержания эстрогенов или веществ с эстрогеноподобным действием, которые тормозят продукцию клетками Сертоли так называемого антимюллерова гормона, следствием чего является персистенция мюллеровых протоков у плодов мужского пола, приводящая к задерж-

ке (или полному торможению) процесса опускания яичка в мошонку. Крипторхизм сопровождается, как правило, развитием тяжелых нарушений сперматогенеза. Эта патология является также фактором, предрасполагающим к развитию рака яичка. J. Weinder и соавт. [72] на материале, собранном в Дании, наблюдали учащение крипторхизма у потомства матерей, длительно занимавшихся садоводческими работами с использованием пестицидов. Рост частоты крипторхизма и гипоспадии отмечен у детей фермерских семей в Норвегии [47]. Большую опасность представляет действие ГПК на эмбрион и внутриутробный плод. Как уже говорилось, ряд соединений этого типа, депонирующихся в жировой ткани, во время беременности более активно высвобождается в кровяное русло и, преодолевая плацентарный барьер, поступает к эмбриону. Формирующийся организм последнего очень чувствителен к внешним воздействиям, особенно в критические периоды развития. Действие вредных факторов реализуется при этом через непосредственное влияние на ткани зачатков органов. Изменяя молекулярно-биохимические процессы в клетках, вредные агенты вызывают нарушение фундаментальных процессов дифференциации тканей и органов: пролиферацию, миграцию и ассоциацию клеток. Следствием этого могут быть нарушения развития (пороки) различных органов, в том числе половой системы, а в дальнейшем - развитие гиперпластических и опухолевых процессов. Повреждающее действие ксенобиотиков может реализоваться и до зачатия, в проэмбриональный период онтогенеза (мейотические преобразования, овуляция, завершение мейоза), а также в период имплантации и плацентации.

В этом смысле в 40-70-е годы XX в. человечество поставило на себе гигантский эксперимент, явившийся своеобразным прообразом действия ГПК на репродуктивную систему человека. Более 5 млн беременных женщин США и Западной Европы с целью профилактики спонтанных абортс принимали уже упоминавшийся диэтилстильбэстрол - ДЭС. Терапевтический эффект препарата оказался сомнительным, а через несколько лет стали появляться сообщения о высокой (по сравнению с общепопуляционной) частоте развития как у мужского, так и у женского потомства "опытной" группы опухолей и пороков развития органов половой системы, в том числе случаев гипоплазии яичка [33, 65, 73]. При изучении характера сперматогенеза у 88 мужчин-американцев, матери которых получали во время беременности ДЭС [33], обнаружено достоверное снижение концентрации сперматозоидов в эякуляте до 83 млн/мл по сравнению со 123 млн/мл в контрольной группе. Одновременно отмечено уменьшение числа подвижных спермиев и увеличение частоты тератозооспермии. Случаи азооспермии обнаружены только в основной группе. Концентрация сперматозоидов менее 20 млн/мл наблюдалась в этой группе у 20,5% мужчин, в контроле — только у 3,5%. По данным M. Stenchever и соавт. [64], из 17 образцов спермы мужчин, матери которых получали во время беременности ДЭС, у 14 "тест на оплодотворяющую способность спермиев" с ооцитами хомячка оказался отрицательным, в то время как в контрольной группе (12 мужчин) он был отрицательным только у двух.

Вероятно, действие ГПК не ограничивается только органами-мишенями половой системы, но может распространяться на все звенья репродуктивной системы. Понятно, что появление в организме агентов, дающих сходные с половыми

стероидами биологические эффекты, влечет за собой повреждение гипоталамических и гипофизарных структур, т.е. имеет место влияние на репродуктивный процесс через центральные механизмы. Результатом такого влияния может быть изменение секреции гонадотропных гормонов, что имеет следствием нарушение гормонопродуцирующей функции клеток Сертоли и Лейдига, тека- и фолликулярных клеток с вытекающими отсюда неблагоприятными последствиями для сперматогенеза, роста и созревания фолликулов в яичнике, осуществления "обратных" связей половых желез с гипофизом, действия внутригонадных пара- и аутокринных факторов, осуществления овуляции и т.д. В исследованиях, проведенных в 70—80-е годы XX в. в СССР у женщин, занятых на производстве токсиканта 2,4-Д, работавших или проживавших в районах интенсивного использования хлорфеноловых гербицидов, гексахлорана и других агрохимикатов, были выявлены учащение нарушений менструального цикла, повышение частоты бесплодия, у беременных - учащение спонтанных аборт, повышение перинатальной гибели плодов, увеличение частоты пороков развития плода [6,14].

Как известно, в последние десятилетия в промышленно развитых странах резко возросла частота рака молочной железы. В США опухоли этой локализации в настоящее время диагностируются у каждой девятой женщины старше 40 лет. В России этот вид злокачественных новообразований, поражающих женщин, также занял лидирующие позиции. Роль эстрогенов в развитии рака молочной железы общеизвестна. В то же время имеются данные о том, что у женщин, страдающих раком этой локализации, содержание в крови таких ксеноэстрогенов, как ДДТ, ДДЭ, ПХБ, гексахлоран, дильдрин, в несколько раз выше, чем в контрольных группах [74]. В этом отношении заслуживают внимания работы о характере влияния ГПК на метаболизм эстрогенов. Установлено, что этот процесс обычно идет двумя путями: образованием катехол-эстрогена 2-гидроксистерона, слабого антиэстрогена, не проявляющего гонадотоксических свойств, или образованием 16-А гидроксистерона, обладающего выраженными эстрогенными свойствами, в том числе усиливающим пролиферацию клеток и проявляющим свойства канцерогена. По данным Н. Bradlow и соавт. [22], многие ХОП, бензантрацен и ряд других соединений могут влиять на усиление метаболизации эстрадиола по пути образования 16-гидроксистерона [21]. Получены данные [60] о том, что у больных раком молочной железы усилен метаболизм эстрогенов в сторону большего образования 16-А гидроксистерона, и его содержание в основной группе в 1,5 раза выше по сравнению с контролем.

Следует особо выделить вопрос, касающийся роли диоксинов в патологии репродуктивной функции. Хорошо известны данные об учащении репродуктивных нарушений, в том числе об увеличении частоты ранних выкидышей, рождения детей с пороками развития во Вьетнаме в годы, последовавшие за применением во время военных действий США в этой стране так называемого "оранжевого агента", содержащего диоксины в очень высокой концентрации [15].

Имеются также данные о роли диоксинов в развитии эндометриоза. Показано [57], что при даче макакам резус в течение 4 лет с пищей тетрахлордибензо диоксина в дозе 25 нг/кг у животных в течение последующих 10 лет возрастает частота этой патологии с 30% (спонтанный уровень эндометриоза у данного вида прима-

тов) до 71%. Это позволило высказать мнение о том, что диоксины способствуют развитию эндометриоза. Согласно Р. Koninckx и соавт. [46], среди различных наций население Бельгии является наиболее "насыщенным" диоксинами. Одновременно отмечено, что частота эндометриоза также наиболее высока в Бельгии, причем у женщин этой страны эндометриоз протекает в более выраженных формах. Исследование содержания диоксина в крови 2 групп женщин — с эндометриозом и без признаков его показало, что в первой группе он обнаруживается у 18% женщин, а во второй - лишь у 3% [51]. Изучавшие проблему "диоксины и эндометриоз" авторы пришли к выводу, что в основе свойств диоксинов, обуславливающих развитие эндометриоза, лежат их иммуносупрессивные и антиэстрогенные свойства.

Как уже говорилось, вредные факторы могут оказывать неблагоприятное действие на потомство еще до начала беременности, влияя непосредственно на половые клетки. Это влияние может быть прямым, например при действии ионизирующего излучения, химических веществ, вибрации и т.п., а также опосредованным - при действии вредных агентов на регулирующие репродуктивную функцию механизмы. При этом происходят нарушение созревания ооцита и возникновение хромосомных гаметопатий. Наиболее "уязвимыми" к влиянию вредных факторов половые клетки становятся в определенные периоды овариального цикла. У женских особей это происходит преимущественно при действии агента в перiovуляторном периоде, совпадающим у человека и большинства млекопитающих с реинициацией мейоза, т.е. заключительными этапами гаметогенеза. Один из общих механизмов формирования аномальных гамет в этих условиях заключается в возникновении явления десинхронизации процессов созревания и овуляции и возникновении так называемого "перезревания (старения) яйцеклетки".

Таким образом, результатом "принципиального изменения экологической ситуации на Земле", связанного с появлением в среде обитания ГПК, стали отрицательные тенденции в развитии и функционировании репродуктивной системы человека. Наиболее интегральным проявлением этого является ухудшение за последние десятилетия показателей сперматогенной функции. Если этот процесс будет продолжаться, то нельзя воспринимать только как шутку перспективу репродукции у людей будущего преимущественно с помощью ИКСИ.

Оптимальным действием, которое реально может уменьшить или даже предотвратить влияние репродуктивных токсикантов на большие контингенты людей, является "прогнозная экологическая экспертиза" хозяйственных планов, включающая наблюдение (мониторинг), оценку и прогноз изменений биосферы (воздуха, воды, почвы), изменений в природных популяциях: растительном мире, у животных и человека. Отсутствие такого рода экспертизы или ее недостаточность при освоении новых районов СССР в предвоенные и послевоенные годы привели к тому, что эти районы стали и наиболее "грязными". Прогнозная экспертиза направлена на переход от мероприятий по "выявлению и лечению" к стратегии "предвидения и предупреждения". Следует отметить, что принятый в 1995 г. Федеральный закон "Об экологической экспертизе" исходит из "презумпции потенциальной опасности любой хозяйственной и иной деятельности" и обязывает

проведение экспертизы "до принятия решения о реализации объекта экспертизы", что в общем определяет его прогнозную направленность. Однако, хотя указанная экспертиза носит комплексный характер, методологическая база в отношении прогнозов риска для репродуктивной системы загрязнения внешней среды в законе не регламентирована, нет общепринятых тест-систем (в том числе экспресс-методов) выявления ГПК в среде обитания, перед специалистами не поставлена задача выработки интегральных (в том числе количественных) критериев, касающихся риска нарушения репродуктивной функции под действием ксенобиотиков с гормоноподобными свойствами. Сами же специалисты -репродуктологи ограничиваются пока работами о влиянии того-то на то-то, выполненными зачастую на несоответствующем поставленным задачам уровне, а также не свойственными цивилизованным обществам предложениями об использовании данных о частоте репродуктивных нарушений в качестве показателя присутствия в окружающей среде вредных для репродуктивной системы факторов. Человеку, таким образом, отводится роль некоей подопытной модели. В этой связи целесообразно привести саркастическое высказывание П.С. Вержанского [4], который в выполненной еще в 1978 г. работе о влиянии пестицидов на репродуктивную функцию человека, заметил, что "в СССР экспериментальные исследования в этой области не требуются ... - все данные получены в производственных условиях на людях". Поэтому необходимо усилия специалистов направить на создание программ прогнозной оценки последствий появления в среде обитания ксенобиотиков с гормоноподобными свойствами, выработку критериев интегральной количественной оценки степени риска этих факторов. От этого в значительной степени зависит репродуктивное здоровье (и здоровье вообще) будущих поколений. Просчеты в этой области могут иметь очень тяжелые последствия.

Учитывая, что рост "антропогенного давления" на биосферу продолжается, в основном за счет действующих производств с устаревшим оборудованием и (нередко) значительным превышением в рабочей зоне ПДК вредных агентов, следует в соответствии с современными требованиями провести экспертизу состояния этих зон и жилых зон в прилегающих к опасным производствам районах с определением уровня неблагоприятных факторов, в том числе их концентрации в организме людей. Необходимы детальная информация работниц (рабочих) и населения о неблагоприятных последствиях действия ГПК, а также осуществление мероприятий по максимальному снижению этих последствий, в том числе по рациональному трудоустройству работающих женщин, в первую очередь женщин репродуктивного возраста. Однако из-за недостатка средств все это в России в значительной мере продолжает оставаться в будущем, а в настоящем выход из сложившейся ситуации продолжает осуществляться, главным образом, в виде борьбы с уже возникшими репродуктивными нарушениями, т.е. с последствиями неблагоприятных средовых воздействий.

4. Практический раздел электронного учебно-методического комплекса «Основы ксенобиологии»

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ПО ВЫПОЛНЕНИЮ ЛАБОРАТОРНЫХ ЗАНЯТИЙ ПО ДИСЦИПЛИНЕ «КСЕНОБИОЛОГИЯ» ДЛЯ СТУДЕНТОВ БИОЛОГИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА

ЗАНЯТИЕ №1

Тема: Расщепление пероксида водорода с помощью ферментов, содержащихся в животных клетках

Методы: экспериментальный

Время: 2 академических часа.

I. Учебные, воспитательные и развивающие цели:

Изучить предмет и основные понятия, исторические аспекты развития, цели и задачи ксенобиологии. Изучить методику ферментативных реакций на ксенобиотики.

Воспитывать чувство гордости за достижения отечественных ученых в области естественных наук.

Развивать и совершенствовать навыки работы с литературными источниками и электронными ресурсами.

II. Материальное оснащение:

Для работы необходимы: калькулятор, таблицы и презентации по теме занятия.

ВОПРОСЫ ДЛЯ АУДИТОРНОГО КОНТРОЛЯ ПО ТЕМЕ ЗАНЯТИЯ:

1. Ксенобиология как наука. Цели и задачи ксенобиологии.
2. Основные понятия и определения, история ксенобиологии и её роль в системе наук.
3. Основные проблемы ксенобиологии.
4. Ксенобиотики и их виды.
5. Связь ксенобиологии с другими науками. Объекты ксенобиологии.

ТЕМЫ ДЛЯ РЕФЕРАТИВНОГО ДОКЛАДА:

1. Основные типы глобального химического загрязнения и их характеристика.
2. Способы аккумуляции ксенобиотиков в живых организмах.
3. Загрязнение и его виды, загрязняющие агенты.

На выбор будет заслушано 3-5 докладов студентов.

Лабораторная работа

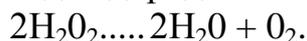
Цель: познакомить с ферментативным характером реакций обмена веществ, показать, что ферментативная активность – свойство, присущее только живой клетке.

Объект исследования: свежее и вареное мясо.

Материалы и оборудование: кусочки свежего и вареного мяса, 3%-ный пероксид водорода, 3 химических стакана объемом по 100 мл.

Пероксид водорода – высокотоксичный ксенобиотик, образующееся в некоторых растительных и животных клетках в качестве побочного продукта метабо-

лизма. Функцию его нейтрализации выполняет фермент каталаза, разлагающий пероксид водорода на воду и кислород:



Каталаза – один из наиболее быстро работающих ферментов. При 0°С одна молекула каталазы разлагает за 1с до 40000 молекул пероксида водорода. Локализуется каталаза в микротельцах и пероксисомах.

ХОД РАБОТЫ

1. Налейте в приготовленные химические стаканы по 30 мл пероксида водорода, после чего один из них аккуратно встряхните. Что вы наблюдаете? Затем поместите в этот же стакан небольшой кусочек свежего мяса. Объясните причины выделения пузырьков газа.

2. Повторите аналогичные действия со вторым стаканом, поместив в него кусочек вареного мяса. Что вы наблюдаете? Объясните полученный результат.

ЛИТЕРАТУРА:

Основные учебные пособия:

1. Лекционный материал.
2. А.А. Чиркин, И.М. Прищепа, А.Н. Дударев Основы ксенобиологии: учебное пособие для студентов биологических спец. высш. учеб. зав.- Витебск: изд-во УО «ВГУ им. П.М. Машерова».- 2004г.- 165с.
3. Юрин В. Н. Основы ксенобиологии: учебное пособие для студентов биологических спец. высш. учеб. зав.- Мн.: БГУ, 2001г.- 234с.
4. Юрин В. Н. Основы ксенобиологии: учебное пособие для студентов биологических спец. высш. учеб. зав.- Мн.: Новое знание, 2002.-267с

Дополнительные учебные пособия:

1. Экологический риск: учеб. пособие для студ., обучающихся по спец. 013500 - "Биология" и смежным спец. / [под ред. Г.В. Козьмина]. - Москва: Логос, 2005. - 168 с.
2. Новиков Ю.В. Экология, окружающая среда и человек: Учеб. пособие для вузов, средних школ и колледжей. – М.: ФАИР-ПРЕСС, 2000.- 320с.
3. Медицинская экология: Учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений / А.А. Королев, М.В. Богданов, Ал. А. Королев и др.; Под ред. А.А. Королева. – М.: Изд. центр «Академия», 2003. – 192с.

ЗАНЯТИЕ № 2

Тема: Влияние ксенобиотиков на скорость движения крови лягушки

Методы: экспериментальный

Время: 2 академических часа.

Учебные, воспитательные и развивающие цели:

Изучить методику влияния ксенобиотиков на скорость движения крови лягушки.

Воспитывать чувство гордости за достижения отечественных ученых в области ксенобиологии.

Развивать и совершенствовать навыки работы с литературными источниками и электронными ресурсами.

Материальное оснащение: бинт, булавки, пробковая (деревянная) или картонная пластинка, штатив с кольцом или заменяющий его предмет для поддержания пластинки, вата, пипетка, микроскоп, нож, вода, реактивы.

ВОПРОСЫ ДЛЯ АУДИТОРНОГО КОНТРОЛЯ ПО ТЕМЕ ЗАНЯТИЯ:

1. Типы гибели клеток. Активаторы и ингибиторы апоптоза.
2. Фармакокинетика ксенобиотиков.
3. Фармакодинамика ксенобиотиков.
4. Роль ксенобиотиков в опухолевой трансформации клеток.
5. Основные пути поступления ксенобиотиков в организм.

ТЕМЫ ДЛЯ РЕФЕРАТИВНОГО ДОКЛАДА:

1. Факторы, влияющие на концентрацию ксенобиотиков в организме описываемые LADME-системой.
2. Общая картина превращения ксенобиотиков в высших организмах.
3. Воздействие гормоноподобных ксенобиотиков на животных и человека.

На выбор будет заслушано 3-5 докладов студентов.

Лабораторная работа

Реактивы:

Растворы нитрата свинца, нитрата аммония, стирального порошка, этилового спирта.

ХОД РАБОТЫ

В одном углу пластинки при помощи ножа делается круглое отверстие величиной в 4 см. лягушку бинтуют мокрым бинтом (перед опытом бинт целиком погружают в воду и не слишком сильно отжимают) так, чтобы одна из ее задних конечностей осталась свободной. Бинтовать следует плотно, но не слишком туго. Чтобы лягушка не имела возможности сгибать свободную конечность, к ней влажным бинтом прибинтовывают небольшую палочку; доходящую до стопы. Стопа остается свободной. лягушку кладут на пластинку брюхом вверх. Края марли прикалывают булавкой к пластинке, чтобы лягушка лежала неподвижно. Плавательную перепонку свободной лапки натягивают над отверстием пластинки и укрепляют при помощи булавок. лягушки должны быть извлечены из холодильника за час до занятий, чтобы у них установилась нормальная скорость кровотока.

Булавки втыкают не в палец лягушки, а перепонку около пальца. Сильно растягивать перепонку не следует, так как кровообращение в ней может прекратиться.

Пластинку с прикрепленной лягушкой переносят на предметный столик микроскопа. Один конец пластинки кладут на столик микроскопа так, чтобы отверстие пластинки совпадало с отверстием в столике, а другой конец помещают на кольцо штатива, поднятое до уровня столика микроскопа.

Затем под микроскопом находят капилляр и подсчитывают, сколько эритроцитов пересечет границу поля зрения за одну минуту. Измерения проводят не менее 5 раз и определяют среднее арифметическое.

В связи с тем, что необходимо длительное время для вывода чужеродного вещества из организма, на одной лягушке можно испытать только одно соединение, но можно увеличивать концентрацию. Поэтому на марлю наносят с помощью

пипетки исследуемый ксенобиотик, разведенный в четыре раза, по сравнению с исходной концентрацией, и наблюдают за изменением скорости кровотока в течение 15-20 мин, проводя такие же самые замеры. Затем этот процесс повторяют, применяя разведенный в два раза раствор, а затем исходный. Каждая пара испытывает реакцию на один ксенобиотик, и затем результаты статистически обрабатываются и обобщаются в сводную таблицу.

Контрольные вопросы:

1. Сравните результаты и сделайте выводы о действии различных по химическому составу ксенобиотиков на скорость кровотока.
2. Сделайте выводы о влиянии концентрации ксенобиотика на изучаемый показатель.

ЛИТЕРАТУРА:

Основные учебные пособия:

1. Лекционный материал.
2. А.А. Чиркин, И.М. Прищепа, А.Н. Дударев Основы ксенобиологии: учебное пособие для студентов биологических спец. высш. учеб. зав.- Витебск: изд-во УО «ВГУ им. П.М. Машерова».- 2004г.- 165с.
3. Юрин В. Н. Основы ксенобиологии: учебное пособие для студентов биологических спец. высш. учеб. зав.- Мн.: БГУ, 2001г.- 234с.
4. Юрин В. Н. Основы ксенобиологии: учебное пособие для студентов биологических спец. высш. учеб. зав.- Мн.: Новое знание, 2002.-267с

Дополнительные учебные пособия:

1. Экологический риск: учеб. пособие для студ., обучающихся по спец. 013500 - "Биология" и смежным спец. / [под ред. Г.В. Козьмина]. - Москва: Логос, 2005. - 168 с.
2. Новиков Ю.В. Экология, окружающая среда и человек: Учеб. пособие для вузов, средних школ и колледжей. – М.: ФАИР-ПРЕСС, 2000.- 320с.
3. Медицинская экология: Учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений / А.А. Королев, М.В. Богданов, Ал. А. Королев и др.; Под ред. А.А. Королева. – М.: Изд. центр «Академия», 2003. – 192с.

ЗАНЯТИЕ № 3

Тема: Обнаружение в табачном дыме кислот, смол и никотина.

Методы: экспериментальный

Время: 2 академических часа.

Учебные, воспитательные и развивающие цели:

Изучить методику обнаружение в табачном дыме кислот, смол и никотина.

Воспитывать чувство гордости за достижения отечественных ученых в области ксенобиологии.

Развивать и совершенствовать навыки работы с литературными источниками и электронными ресурсами.

Материальное оснащение: самодельная установка для пропускания табачного дыма через растворы, 10 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия NaHCO_3 , 1 мл раствора фенолфталеина в спирте, вода, спички, сигарета, мундштук.

ВОПРОСЫ ДЛЯ АУДИТОРНОГО КОНТРОЛЯ ПО ТЕМЕ ЗАНЯТИЯ:

1. Взаимодействия организма и ксенобиотиков.
2. Ксенобиотики – регуляторы активности ферментов.
3. Структурно-функциональная организация мембран и ксенобиотики.
4. Биоэнергетика и ксенобиотики.
5. Окислительные системы, не связанные с запасанием энергии.

ТЕМЫ ДЛЯ РЕФЕРАТИВНОГО ДОКЛАДА:

1. Свободнорадикальное окисление в ксенобиологии.
2. Антибиотики – ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот и белков.
3. Стадии общего адаптационного синдрома.
4. Общий адаптационный синдром и сила стрессора
5. Ксенобиотики – направленные регуляторы гибели клеток

На выбор будет заслушано 3-5 докладов студентов.

Лабораторная работа

Цель: познакомить учащихся с составом табачного дыма, выявить содержание в нем кислот, смол и никотина; пояснить их вредное влияние на организм.

Объект исследования: табачный дым сигареты.

Для сбора установки, изображенной на рис. 2, нужно закрыть пробирку пробкой с двумя изогнутыми стеклянными трубками – короткой и длинной, достигающей до дна пробирки. На короткую трубку надеть резиновую камеру или предварительно растянутый детский шарик (для сбора табачного дыма), на длинную трубку - резиновую грушу (№ 3 или 5).

ХОД ОПЫТА

Налейте в пробирку раствор NaHCO_3 (2/3 объема пробирки), добавьте 1 - 2 капли раствора фенолфталеина (до появления красной окраски), после чего закройте ее. Наденьте на длинную трубку резиновую грушу, заполненную воздухом, и, сжимая ее, пропустите через раствор воздух. Снимите резиновую грушу, заполните воздухом и снова пропустите воздух через раствор. Окраска раствора в этом случае не меняется. Затем снимите с короткой трубки резиновую камеру, наполнившуюся воздухом, выжмите из нее воздух и снова наденьте на короткую трубку. Снимите с длинной трубки резиновую грушу, выдавите из нее воздух, плотно соедините с помощью короткой трубки (мундштука) с зажженной сигаретой и наберите в нее табачный дым. Затем соедините грушу с длинной трубкой пробирки и пропустите дым через раствор.

Процедуру повторите 2 - 3 раза, затем быстро потушите сигарету, опустив ее в воду. В пробирке под действием табачного дыма раствор обесцветился. Это означает, что раствор приобрел нейтральную или кислую реакцию (фенолфталеин в щелочной среде имеет красную окраску, а в нейтральной и кислой он обесцвечивается).

В табачном дыме имеются синильная, муравьиная, угольная и другие кислоты.

Рассмотрите и обратите внимание на то, что в пробирке на поверхности раствора появилась буроватая маслянистая пленка. Это эфирные масла, смолы и никотин. Последний можно обнаружить по неприятному запаху, если открыть пробирку.

ФОРМА ОТЧЕТНОСТИ

Зарисуйте схему прибора. Результаты опыта запишите в тетрадь. Сделайте вывод о составе табачного дыма.

ЛИТЕРАТУРА:

Основные учебные пособия:

1. Лекционный материал. А.А. Чиркин, И.М. Прищеп, А.Н. Дударев Основы ксенобиологии: учебное пособие для студентов биологических спец. высш. учеб. зав.- Витебск: изд-во УО «ВГУ им. П.М. Машерова».- 2004г.- 165с.
2. Юрин В. Н. Основы ксенобиологии: учебное пособие для студентов биологических спец. высш. учеб. зав.- Мн.: БГУ, 2001г.- 234с.
3. Юрин В. Н. Основы ксенобиологии: учебное пособие для студентов биологических спец. высш. учеб. зав.- Мн.: Новое знание, 2002.-267с

Дополнительные учебные пособия:

1. Экологический риск: учеб. пособие для студ., обучающихся по спец. 013500 - "Биология" и смежным спец. / [под ред. Г.В. Козьмина]. - Москва: Логос, 2005. - 168 с.
2. Новиков Ю.В. Экология, окружающая среда и человек: Учеб. пособие для вузов, средних школ и колледжей. – М.: ФАИР-ПРЕСС, 2000.- 320с.
3. Медицинская экология: Учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений / А.А. Королев, М.В. Богданов, Ал. А. Королев и др.; Под ред. А.А. Королева. – М.: Изд. центр «Академия», 2003. – 192с.

ЗАНЯТИЕ № 4

Тема: Алиментарная ксенобиология (ксенобиотики в пище).

Методы: экспериментальный

Время: 2 академических часа.

Учебные, воспитательные и развивающие цели:

Изучить методику определения ксенобиотиков в пище. Воспитывать чувство гордости за достижения отечественных ученых в области ксенобиологии.

Материальное оснащение: кусочки жирного мяса, семена подсолнечника, льна, пробирки, штатив, предметное или часовое стекло, скальпель (лезвие), 30 мл спирта, краситель судан III; пивные дрожжи, сахар, крахмал, картофель, 10%-ный раствор трихлоруксусной кислоты, зеленое яблоко, семена пшеницы, бобы, кварцевый песок, раствор J_2 в KI, кристаллизатор, стаканы, воронка Бюхнера (или обычная воронка), фильтр, марля, колба на 100 мл, спиртовка; пробирки, фильтровальная бумага, яичный белок, мясная вытяжка (или желатина), концентрированная азотная кислота, раствор едкого натра или аммиака (нашатырный спирт); таблетка глюкозы или карамель, 10%-ный раствор едкого натра, 2%-ный раствор сульфата меди, спиртовка, штатив с пробирками.

ВОПРОСЫ ДЛЯ АУДИТОРНОГО КОНТРОЛЯ ПО ТЕМЕ ЗАНЯТИЯ:

1. Понятие об антиалиментарных факторах питания
2. Рекомендации по безопасности питания.
3. Пищевые красители.
4. Микроэлементы как ксенобиотический фактор.
5. Подсластители как ксенобиотический фактор.

ТЕМЫ ДЛЯ РЕФЕРАТИВНОГО ДОКЛАДА:

1. Биологические добавки как ксенобиотический фактор.
2. Пищевые добавки и их классификация.
3. Консерванты – антиоксиданты и антимикробные агенты.
4. Пищевые контоминанты
5. Пестициды.

Лабораторная работа

Цель: обнаружение белка, жира и гликогена в тканях организма.

Объект исследования: пищевые продукты с высоким содержанием органических веществ.

1. ОБНАРУЖЕНИЕ ЖИРА

ХОД РАБОТЫ

Небольшое количество (на кончике шпателя) красителя Судана III раствори́те в 30 мл спирта в стакане. Приготовленные заранее срезы семян и жирного мяса положите на часовое или предметное стекло. Далее на каждый из объектов нанесите по 2-3 капли раствора Судана III (срезы семян можно слегка предварительно раздавить). При соприкосновении с реактивом семена и мясо окрашиваются в красный цвет.

ФОРМА ОТЧЕТНОСТИ. Опишите опыт в тетради.

Ответьте на вопросы: Наличие, какого вещества идентифицирует данный реактив? Какое биологическое значение это вещество имеет в жизни животных и человека?

2. ОБНАРУЖЕНИЕ КРАХМАЛА И ГЛИКОГЕНА

ХОД РАБОТЫ

Предварительно выделите из дрожжей гликоген. Для этого 10 г пивных дрожжей отмывают от суслу, отфильтровывают и размешивают в 200 мл 20%-ного раствора сахара. Смесь оставляют на 3 ч при 25°C. Начинается интенсивное брожение, в результате чего в клетках дрожжей накапливается гликоген. Далее данную смесь отфильтруйте на воронке Бюхнера или через марлевый фильтр, а остаток разотрите с 25 мл 10%-ного раствора трихлоруксусной кислоты при 0°C (охлаждение в морозильной камере, а затем в кристаллизаторе со льдом) с добавлением кварцевого песка (5г). После чего вновь отфильтруйте, а фильтрат слейте в колбу. При высокой концентрации гликогена раствор опалесцирует. Трихлоруксусная кислота способствует осаждению белков.

Приготовьте крахмальный клейстер (негустой), срезы картофеля, зеленого яблока, бобов, семян пшеницы. Налейте в две пробирки по 10 мл раствора гликогена и крахмала. Добавьте 2-3 капли раствора иода в КJ. В пробирке с гликогеном появляется красно-бурое окрашивание, а с крахмалом - сине-фиолетовое. После этого раствором йода обрабатывают срезы картофеля, яблока, семян пшеницы, бобов.

ФОРМА ОТЧЕТНОСТИ. Опишите опыт в тетради.

Ответьте на вопросы: Наличие, каких веществ идентифицирует данный реактив? Чем объясняется различная окраска с йодом, которую вы наблюдали? Каково биологическое значение этих веществ в жизни животных и человека? Каковы особенности обмена в организме человека этих веществ?

3. КАЧЕСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ НА БЕЛКИ (КСАНТОПРОТЕИНОВАЯ РЕАКЦИЯ).

ХОД РАБОТЫ

В пробирку поместите раствор яичного белка (белок одного куриного яйца, разведенный в 0,5л воды), добавьте несколько капель концентрированной азотной кислоты. Нагрейте пробирку. В результате реакции выпавший осадок окрашивается в желтый цвет и при последующем нагревании растворяется.

Охладите пробирку и осторожно добавьте несколько капель раствора аммиака или едкого натра. Оранжевая окраска раствора обусловлена реакцией образования нитро-соединений из ароматических аминокислот. Аналогично проводят пробу с белками соединительной ткани, входящими в состав желатины.

Для удаления примесей других белков промойте несколько кристалликов желатины в холодной воде. Разбухшую желатину отожмите между листами фильтровальной бумаги. Для приготовления раствора небольшое количество желатины помещают в пробирку с водой и нагревают.

Ксантопротеиновую реакцию с раствором желатины прodelьывают, как описано выше. Реакция будет отрицательной, так как желатина не содержит ароматических или циклических аминокислот. Иногда возможно появление слабой окраски, что обусловлено наличием примесей других белков.

ФОРМА ОТЧЕТНОСТИ. Опишите опыты в тетради.

Ответьте на вопросы: Наличие каких веществ идентифицируют данные реактивы? Почему в первом случае удалось провести качественную реакцию на белки, а во втором нет? Какое биологическое значение эти вещества имеют в жизни животных и человека? Каковы особенности обмена в организме человека этих веществ?

4. КАЧЕСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ НА ГЛЮКОЗУ

ХОД РАБОТЫ

В пробирку к 1 мл предварительно приготовленного раствора глюкозы добавьте 1 мл раствора щелочи, затем по каплям прилейте раствор медного купороса до образования синего осадка. Затем нагрейте пробирку на огне. Появление ярко-оранжевого осадка указывает на присутствие глюкозы. При большом количестве глюкозы в пробе оранжевый осадок выпадает сразу без нагревания.

ФОРМА ОТЧЕТНОСТИ. Опишите опыты в тетради.

Ответьте на вопросы: Наличие каких органических веществ идентифицируют используемые реактивы? Каково биологическое значение глюкозы в организме человека и животных?

ЛИТЕРАТУРА:

Основные учебные пособия:

1. Лекционный материал.
2. А.А. Чиркин, И.М. Прищепа, А.Н. Дударев Основы ксенобиологии: учебное пособие для студентов биологических спец. высш. учеб. зав.- Витебск: изд-во УО «ВГУ им. П.М. Машерова».- 2004г.- 165с.
3. Юрин В. Н. Основы ксенобиологии: учебное пособие для студентов биологических спец. высш. учеб. зав.- Мн.: БГУ, 2001г.- 234с.

4. Юрин В. Н. Основы ксенобиологии: учебное пособие для студентов биологических спец. высш. учеб. зав.- Мн.: Новое знание, 2002.-267с

Дополнительные учебные пособия:

1. Экологический риск: учеб. пособие для студ., обучающихся по спец. 013500 - "Биология" и смежным спец. / [под ред. Г.В. Козьмина]. - Москва: Логос, 2005. - 168 с.

2. Новиков Ю.В. Экология, окружающая среда и человек: Учеб. пособие для вузов, средних школ и колледжей. – М.: ФАИР-ПРЕСС, 2000.- 320с.

3. Медицинская экология: Учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений / А.А. Королев, М.В. Богданов, Ал. А. Королев и др.; Под ред. А.А. Королева. – М.: Изд. центр «Академия», 2003. – 192с.

ЗАНЯТИЕ № 5

Тема: Воздействие ксенобиотиков на белки

Методы: экспериментальный

Время: 2 академических часа.

Учебные, воспитательные и развивающие цели:

Изучить методику воздействия ксенобиотиков на белки.

Воспитывать чувство гордости за достижения отечественных ученых в области ксенобиологии.

Развивать и совершенствовать навыки работы с литературными источниками и электронными ресурсами.

Материальное оснащение: белок куриного яйца, сульфат меди, сульфат аммония, концентрированная азотная кислота, химические стаканы; желудочный сок, 0,5%-ный раствор NaOH, пробирки, штатив для пробирок, водяная баня, лед, спиртовка, воронка, пипетка.

ВОПРОСЫ ДЛЯ АУДИТОРНОГО КОНТРОЛЯ ПО ТЕМЕ ЗАНЯТИЯ:

1. Природные токсины некоторых продуктов питания.
2. Основные пищевые цепи миграции ксенобиотиков.
3. Лечебно-профилактические мероприятия при агрессии ксенобиотиков.
4. Полезные ксенобиотики и их характеристика.
5. Основные механизмы регуляции метаболизма.

ТЕМЫ ДЛЯ РЕФЕРАТИВНОГО ДОКЛАДА:

- 1 Синтетические органические соединения в окружающей среде.
2. Генетически модифицированные продукты питания.
3. Биологически активные добавки к пище.
4. Загрязнение продуктов радиоактивными ксенобиотиками.
5. Значение питания в профилактике и лечении радиационных поражений.

Лабораторная работа

Тема № 1. Денатурация белков.

Цель: исследовать причины, вызывающие денатурацию белков.

Объект исследования: белки.

ХОД РАБОТЫ

В три стакана поместите по 20 мл раствора яичного белка.

В первый стакан добавьте насыщенный раствор (или порошок) сульфата аммония и слегка перемешайте. Раствор в стакане мутнеет, появляется осадок. При добавлении воды осадок растворяется. Процесс осаждения белков в этом случае обратим.

Во второй стакан добавьте несколько капель раствора сульфата меди. В результате выпадает голубой хлопьевидный осадок. При добавлении воды осадок не растворяется. В данном случае происходит необратимая денатурация белка.

В третий стакан налейте 10 мл концентрированной азотной кислоты. Образуется белый аморфный осадок. При добавлении воды в этом случае денатурация белка также необратима.

ФОРМА ОТЧЕТНОСТИ. Опишите проделанные опыты в тетради.

Ответьте на вопросы: В каком случае происходит необратимая денатурация белка? Почему соли тяжелых металлов вызывают отравление организма? Как это связано с белками? Почему при попадании кислоты на кожу происходит ожог?

Тема № 2. Действие желудочного сока на белки.

Цель: показать способность желудочного сока переваривать белки.

Объект исследования: желудочный сок.

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Белки расщепляются под влиянием содержащегося в желудочном соке фермента пепсина. Однако пепсин действует на белок при определенной температуре и в кислой среде.

Для приготовления раствора яичного белка следует отделить белки сырых куриных яиц от желтков. К белкам добавить воды (в соотношении 1:1) и тщательно перемешать полученный раствор. Чтобы белок лучше растворился, необходимо прибавить в смесь половину чайной ложки поваренной соли. Затем полученный раствор следует профильтровать через тонкий слой ваты и прокипятить. Образовавшиеся белые хлопья белка после охлаждения пригодны для исследования ферментативного действия желудочного сока.

ХОД РАБОТЫ

Пронумеруйте пробирки (№ 1-4). В каждую из них налейте по 1мл желудочного сока. Пробирку № 2 с желудочным соком нагрейте до кипения и охладите. В пробирку № 3 добавьте 0,5%-ный раствор NaOH (3-5 капель). Во все пробирки добавьте небольшое количество приготовленного белка.

Пробирки несколько раз встряхните и поместите: № 1-3 -на водяную баню (37°C); № 4 - в стакан со льдом. Через каждые 8-10 мин содержимое пробирок взбалтывайте.

Через 30 мин отметьте, какие изменения произошли с белком.

ФОРМА ОТЧЕТНОСТИ

Опишите проделанные опыты в тетради. Результаты наблюдения занесите в таблицу. Сделайте выводы о влиянии желудочного сока на белок.

Таблица 1

Действие желудочного сока на белки

Номер пробирки	Содержимое пробирки	Температура, °С	Результаты

1	Белок + 1мл желу- дочного сока	37	Содержимое стало прозрачным
2			
3			
4			

ЛИТЕРАТУРА:

Основные учебные пособия:

1. Лекционный материал.
2. А.А. Чиркин, И.М. Прищепа, А.Н. Дударев Основы ксенобиологии: учебное пособие для студентов биологических спец. высш. учеб. зав.- Витебск: изд-во УО «ВГУ им. П.М. Машерова».- 2004г.- 165с.

ЗАНЯТИЕ № 6

Тема: Обнаружение микроорганизмов в молоке

Методы: экспериментальный

Время: 2 академических часа.

Учебные, воспитательные и развивающие цели:

Изучить методику обнаружения микроорганизмов в молоке.

Воспитывать чувство гордости за достижения отечественных ученых в области ксенобиологии.

Развивать и совершенствовать навыки работы с литературными источниками и электронными ресурсами.

Материальное оснащение: свежее и прокисшее молоко, пробирки, пипетки, водяная баня, вода, краситель метиленовый синий, вазелиновое масло.

ВОПРОСЫ ДЛЯ АУДИТОРНОГО КОНТРОЛЯ ПО ТЕМЕ ЗАНЯТИЯ:

1. В зависимости от дозы, вызывающей летальный эффект, все ксенобиотики делятся...
2. Опишите четыре основных молекулярных механизма токсичности веществ.
3. Основные компоненты животных ядов.
4. Алкалоиды – основные ксенобиотики растительного происхождения.
5. Вирусы и их токсины.

ТЕМЫ ДЛЯ РЕФЕРАТИВНОГО ДОКЛАДА:

1. Токсикологическая классификация ядовитых животных.
2. Взаимодействие зоотоксинов и организма.
3. Токсикологическая классификация ядовитых растений.
4. Ядовитые грибы: микромицеты, макромицеты.
5. Бактериальные токсины.

Лабораторная работа

Цель: выявить причины, способствующие развитию микроорганизмов в коровьем молоке, а также научиться определять их наличие.

Объект исследования: коровье молоко.

На практике наличие микроорганизмов в молоке определяют по количеству фермента редуктазы, который накапливается в их присутствии. Этим приемом

часто пользуются для проверки качества пастеризации молока. В кипяченом и пастеризованном молоке редуктазы быть не должно.

ХОД РАБОТЫ

Приготовьте раствор метиленового синего: в 100 мл воды растворите 1 г метиленового синего.

Поместите в пробирку 10 мл молока, 2-3 капли раствора метиленового синего. На поверхность полученного раствора прилейте немного вазелинового масла, чтобы молоко было покрыто масляным слоем, препятствующим контакту с воздухом. Поставьте пробирку на водяную баню при температуре 37-40°C.

Аналогично подготовьте пробирку с прокисшим молоком.

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ. Молоко считается свободным от микробного загрязнения, если в течение 2 ч его цвет остается синим. Если в молоке есть микроорганизмы, выделяющие редуктазу, метиленовый синий обесцветится.

ФОРМА ОТЧЕТНОСТИ. Опишите проделанные опыты в тетради.

Ответьте на вопросы: Какие факторы способствуют быстрому скисанию молока? Каким образом можно добиться длительного хранения молока?

ЛИТЕРАТУРА:

Основные учебные пособия:

1. Лекционный материал.
2. А.А. Чиркин, И.М. Прищепа, А.Н. Дударев Основы ксенобиологии: учебное пособие для студентов биологических спец. высш. учеб. зав.- Витебск: изд-во УО «ВГУ им. П.М. Машерова».- 2004г.- 165с.
3. Юрин В. Н. Основы ксенобиологии: учебное пособие для студентов биологических спец. высш. учеб. зав.- Мн.: БГУ, 2001г.- 234с.
4. Юрин В. Н. Основы ксенобиологии: учебное пособие для студентов биологических спец. высш. учеб. зав.- Мн.: Новое знание, 2002.-267с

Дополнительные учебные пособия:

1. Экологический риск: учеб. пособие для студ., обучающихся по спец. 013500 - "Биология" и смежным спец. / [под ред. Г.В. Козьмина]. - Москва: Логос, 2005. - 168 с.
2. Новиков Ю.В. Экология, окружающая среда и человек: Учеб. пособие для вузов, средних школ и колледжей. – М.: ФАИР-ПРЕСС, 2000.- 320с.
3. Медицинская экология: Учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений / А.А. Королев, М.В. Богданов, Ал. А. Королев и др.; Под ред. А.А. Королева. – М.: Изд. центр «Академия», 2003. – 192с.

ЗАНЯТИЕ № 7

Тема: Вредное влияние алкоголя на процессы пищеварения

Методы: экспериментальный

Время: 2 академических часа.

Учебные, воспитательные и развивающие цели:

Изучить вредное влияние алкоголя на процессы пищеварения.

Воспитывать чувство гордости за достижения отечественных ученых в области ксенобиологии.

Развивать и совершенствовать навыки работы с литературными источниками и электронными ресурсами.

Материальное оснащение: штатив с 5 пробирками, бюретка на 10 мл, пипетки, водяная баня (36-37°C), термометр, яичный белок, вода, 80-90%-ный раствор спирта, 10%-ный раствор NaOH, 1%-ный раствор CuSO₄, желудочный сок или насыщенный раствор пепсина в 0,5%-ном растворе соляной кислоты.

ВОПРОСЫ ДЛЯ АУДИТОРНОГО КОНТРОЛЯ ПО ТЕМЕ ЗАНЯТИЯ:

1. Лекарственные средства и их классификация.
2. Метаболизм ксенобиотиков.
3. Освобождение из вводимой формы. Всасывание ксенобиотика.
4. Механизмы переноса веществ через мембраны.
5. Основные транспортные системы для переноса веществ в крови.

ТЕМЫ ДЛЯ РЕФЕРАТИВНОГО ДОКЛАДА:

1. Влияние неблагоприятных условий среды и повреждающих факторов на плод.
2. Лекарственные средства, обладающие тератогенным действием.
3. Методы, используемые для стандартизации и контроля качества ксенобиотиков - лекарств.
4. Факторы, влияющие на концентрацию ксенобиотиков в организме.
5. Факторы, описываемые LADME-системой.

На выбор будет заслушано 3-5 докладов студентов.

Лабораторная работа

Цель: показать и объяснить, что алкогольные напитки нарушают процесс пищеварения; доказать, что спирт вызывает денатурацию белков, которая необратимо сказывается на их структуре и свойствах.

Объект исследования: яичный белок, желудочный сок.

ХОД РАБОТЫ

В две пробирки налейте по 1-2 мл яичного белка. В одну из них добавьте 8 мл воды, а в другую - столько же спирта и взболтайте, после чего сравните их содержимое. В первой пробирке белок растворяется, так как яичный белок относится к легкорастворимым белкам (поэтому он хорошо усваивается организмом). Во второй пробирке образуется плотный белый осадок, так как в спирте белки не растворяются: спирт отнимает от белков воду. В результате нарушается структура белка и его функции.

Для доказательства необратимого изменения белков под влиянием спирта проведите в обеих пробирках биуретовую реакцию (реакцию на растворимый белок). Для этого в пробирки добавьте по 3 мл 10%-ного раствора NaOH, а также по 3 капли 1%-ного раствора CuSO₄. При самых незначительных следах белка в растворе окраска будет фиолетовая, при наличии растворимого белка – лиловая, так как продукты расщепления белка дают розовый цвет. При полном отсутствии растворимых белков окраска будет синей. В пробирке, не содержащей спирта, наблюдается лиловая окраска, свидетельствующая о наличии растворенного белка. В пробирке, куда был добавлен спирт, в растворе белок не обнаруживается. Это означает, что под действием спирта нарушилось важное свойство белка – растворимость.

Алкоголь даже в небольших концентрациях раздражает рецепторы и слизистую оболочку рта, пищевода и желудка, вызывая рефлекторно защитную реакцию - обильное слюноотделение и выделение желудочного сока, что сопровождается временным повышением аппетита. Но пищеварение при этом идет медленно, так как под действием спирта белки пищи сворачиваются и становятся труднодоступными для пищеварительных ферментов. Кроме того, активность ферментов, подвергшихся действию спирта, значительно снижается или полностью теряется.

ХОД РАБОТЫ

1. Налейте в пробирки по 1 мл яичного белка, в одну из них добавьте 8 мл воды, в другую - столько же спирта, взболтайте. Во второй пробирке (куда был налит спирт) произошла денатурация белка. Подобным образом спирт действует и на белки живых клеток.
2. Добавьте в каждую пробирку по 5 мл желудочного сока и поместите их в водяную баню с температурой 36-37°C. Через 30-40 мин рассмотрите пробирки и отметьте, что в пробирке, в которой нет спирта, содержимое стало более подвижным, жидким, исчезла муть, а в другой остался белый осадок, слегка разбухший под действием соляной кислоты желудочного сока. Для доказательства того, что в этой пробирке переваривание белка не идет, проведите в обеих пробирках биуретовую реакцию. В пробирке без спирта развивается интенсивная лиловая окраска (белок растворим), в пробирке со спиртом окраска синяя (белка растворимого нет).

ЛИТЕРАТУРА:

Основные учебные пособия:

1. Лекционный материал.
2. А.А. Чиркин, И.М. Прищепа, А.Н. Дударев Основы ксенобиологии: учебное пособие для студентов биологических спец. высш. учеб. зав.- Витебск: изд-во УО «ВГУ им. П.М. Машерова».- 2004г.- 165с.
3. Юрин В. Н. Основы ксенобиологии: учебное пособие для студентов биологических спец. высш. учеб. зав.- Мн.: Новое знание, 2002.-267с

Дополнительные учебные пособия:

1. Экологический риск: учеб. пособие для студ., обучающихся по спец. 013500 - "Биология" и смежным спец. / [под ред. Г.В. Козьмина]. – М.: Логос, 2005. - 168 с.

ЗАНЯТИЕ № 8

Тема: Витамины как биотический фактор

Методы: экспериментальный

Время: 2 академических часа.

Учебные, воспитательные и развивающие цели:

Изучить методы обнаружения водо- и жирорастворимых витаминов.

Воспитывать чувство гордости за достижения отечественных ученых в области ксенобиологии.

Развивать и совершенствовать навыки работы с литературными источниками и электронными ресурсами.

Материальное оснащение: порошок тиамин (В₁), 1%-ный раствор сульфаниловой кислоты, 5%-ный – нитрата натрия, 10%-ный – бикарбоната натрия, стеклянная палочка, пипетка, штатив с пробирками; 0,025%-ный раствор рибофлавина, концентрированная соляная кислота, зернышко металлического цинка; 1%-ная вытяжка плодов шиповника, 5%-ный раствор феррицианида калия (железо-синеродистый калий), раствор хлорного железа, вода; часовое стекло, рыбий жир, хлороформ, концентрированная серная кислота; анилиновый реактив, спиртовка.

ВОПРОСЫ ДЛЯ АУДИТОРНОГО КОНТРОЛЯ ПО ТЕМЕ ЗАНЯТИЯ:

1. Оценка цитотоксичности лекарственных препаратов.
2. Селен как одним из самых токсичных элементов.
3. Минералы и тяжелые металлы.
4. Основные пищевые цепи миграции радионуклидов.
5. Механическая очистка продуктов от ксенобиотиков.

ТЕМЫ ДЛЯ РЕФЕРАТИВНОГО ДОКЛАДА:

1. Биотрансформация ксенобиотиков.
2. Факторы, влияющие на метаболизм ксенобиотиков.
3. Свободные радикалы.
4. Безопасность использования витаминов в качестве добавок к пище или компонентов лекарств
5. Безопасность использования минералов в качестве добавок к пище или компонентов лекарств.

На выбор будет заслушано 3-5 докладов студентов.

Лабораторная работа

ВОДОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ

1. ОТКРЫТИЕ ТИАМИНА (ВИТАМИН В₁)

ХОД РАБОТЫ

В пробирке смешайте по 5 капель 1%-ного раствора сульфаниловой кислоты и 5%-ного раствора нитрата натрия. Добавьте на кончике стеклянной палочки небольшое количество порошка тиамин и по стенке пробирки осторожно прилейте 5-7 капель 10%-ного раствора бикарбоната натрия. На границе двух жидкостей появляется кольцо оранжевого цвета.

2. ОТКРЫТИЕ РИБОФЛАВИНА (ВИТАМИН В₂)

ХОД РАБОТЫ

В пробирку поместите 10 капель раствора рибофлавина, 5 капель концентрированной соляной кислоты и цинк. Выделяющийся водород реагирует с витамином, восстанавливая его. Раствор меняет окраску (из желтой на красную и розовую), а затем обесцвечивается.

3. ОТКРЫТИЕ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ (ВИТАМИН С)

ХОД РАБОТЫ

В пробирку внесите 2 капли феррицианида калия и 1 каплю раствора хлорного железа. В результате жидкость приобретает бурую окраску. Затем добавьте 5 - 7 капель 1%-ной вытяжки плодов шиповника (приготовленной из экстракта).

Раствор меняет цвет на зеленовато-синий, после чего выпадает осадок темно-синего цвета (берлинская лазурь). При добавлении воды цвет осадка становится более отчетливым.

ЖИРОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ

1. ОТКРЫТИЕ РЕТИНОЛА (ВИТАМИН А)

ХОД РАБОТЫ

На сухом часовом стекле смешайте 1 каплю рыбьего жира с 5 каплями хлороформа и 1 каплей концентрированной серной кислоты. Смесь приобретает фиолетово-красную окраску, быстро переходящую в бурую.

2. ОТКРЫТИЕ КАЛЬЦИФЕРОЛА (ВИТАМИН Д)

ХОД РАБОТЫ

На сухом часовом стекле смешайте 1 каплю рыбьего жира с 5 каплями хлороформа и 1 каплей анилинового реактива. Эмульсия окрашивается в желтый цвет, который при нагревании переходит в красный.

ФОРМА ОТЧЕТНОСТИ. Опишите проделанные опыты в тетради.

Ответьте на вопросы: Какое биологическое значение имеют витамины? Что нужно учитывать при приеме витаминов в виде драже или таблеток? Почему передозировка жирорастворимых витаминов может представлять опасность для жизни человека?

ЛИТЕРАТУРА:

Основные учебные пособия:

1. Лекционный материал.
2. А.А. Чиркин, И.М. Прищепа, А.Н. Дударев Основы ксенобиологии: учебное пособие для студентов биологических спец. высш. учеб. зав.- Витебск: изд-во УО «ВГУ им. П.М. Машерова».- 2004г.- 165с.
3. Юрин В. Н. Основы ксенобиологии: учебное пособие для студентов биологических спец. высш. учеб. зав.- Мн.: Новое знание, 2002.-267с

Дополнительные учебные пособия:

1. Экологический риск: учеб. пособие для студ., обучающихся по спец. 013500 - "Биология" и смежным спец. / [под ред. Г.В. Козьмина]. - Москва: Логос, 2005. - 168 с.
2. Новиков Ю.В. Экология, окружающая среда и человек: Учеб. пособие для вузов, средних школ и колледжей. – М.: ФАИР-ПРЕСС, 2000.- 320с.
3. Медицинская экология: Учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений / А.А. Королев, М.В. Богданов, Ал. А. Королев и др.; Под ред. А.А. Королева. – М.: Изд. центр «Академия», 2003. – 192с.

ЗАНЯТИЕ № 9-10

Тема: Методы защиты организма от ксенобиотиков. Гипобароадаптация.

Методы: экспериментальный, работа в группе

Время: 4 академических часа.

Учебные, воспитательные и развивающие цели:

Изучить методы гипо- и нормобарической оксигенации.

Воспитывать чувство гордости за достижения отечественных ученых в области гипобарической оксигенации.

Развивать и совершенствовать навыки работы с литературными источниками и электронными ресурсами.

Материальное оснащение: гипобарокамера

ВОПРОСЫ ДЛЯ АУДИТОРНОГО КОНТРОЛЯ ПО ТЕМЕ ЗАНЯТИЯ:

1. Влияния гипобарокамеры на подготовку спортсменов различного профиля.
2. Принцип действия гипобарокамеры.
3. Особенности применения гипобарокамеры для адаптации к ксенобиотикам.
4. Влияния гипобарокамеры повышение неспецифической резистентности организма.
5. Понятие «уход за метаболизмом».

ТЕМЫ ДЛЯ РЕФЕРАТИВНОГО ДОКЛАДА:

1. Метаболическая терапия посредством воздействия на организм биофизических факторов.
2. Терапия экзогенными низкомолекулярными биорегуляторами и макромолекулами.
3. Пептидные биорегуляторы.
4. Гомеопатические препараты.
5. Биологически активные добавки к пище.

На выбор будет заслушано 3-5 докладов студентов.

Лабораторная работа

Цель: экскурсия в клинику ВГМУ для изучения направленного введения ксенобиотиков в организм через легкие и повышения неспецифической резистентности организма под действием гипобарической оксигенации.

При воздействии различных физических факторов (тепла, холода, вибрации, массажа, ультразвука, электромагнитных колебаний, гипоксии и др.) в тканях организма временно нарушается гомеостаз метаболитов. Это инициирует включение неспецифических (стресс-связанных) и специфических (нейрогуморальных и метаболических) 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. 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 среднегорья). В Витебске функционирует барокамера на 20 мест. Получены хорошие результаты лечения больных бронхиальной астмой, артериальной гипертензией, сахарным диабетом и др. После лечения в барокамере повышается неспецифическая резистентность организма пациента. Эта медицинская технология повышает работоспособность и устойчивость людей в экстремальных ситуациях. 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.

ФОРМА ОТЧЕТНОСТИ. Опишите работу гипобарокамеры в тетради. *Ответьте на вопросы:* Какое биологическое значение имеет гипобарокамера? Что нужно учитывать при прохождении курса гипо- и нормобарической оксигенации?

ЗАНЯТИЕ № 11

Тема: Коллоквиум «Путешествие по миру ксенобиотиков»

Методы: работа в группе

Время: 2 академических часа.

Учебные, воспитательные и развивающие цели:

Изучить инновационные педагогические технологии.

Воспитывать чувство гордости за достижения отечественных ученых в области ксенобиологии.

Развивать и совершенствовать навыки работы с литературными источниками и электронными ресурсами.

Материальное оснащение: презентации, доска.

ВОПРОСЫ ДЛЯ АУДИТОРНОГО КОНТРОЛЯ ПО ТЕМЕ ЗАНЯТИЯ:

Проверка самоподготовки студентов методом фронтального опроса по вопросам коллоквиума: технология «Метаплан» (предполагает выявление и формулировку проблем-вопросов, письменные ответы в течение 20-30 минут на вопросы, обмен смыслами (ответами) между участниками технологии, анализ, обобщение индивидуальных смыслов в творческих группах, представление итогов работы творческих групп, рефлексия итогов деятельности и т.д.).

Лабораторная работа

Цель: Систематизировать и упорядочить знания по ксенобиологии.

Технология «Алфавит» предполагает мыследеятельность, творческую деятельность (в данном случае педагог предлагает раскрыть смысл изучаемого понятия – «ксенобиология» заполнив технологическую карту, выписывая в каждую строку с соответствующей буквы алфавита слова, начинающиеся с этой буквы и раскрывающие смысл изучаемого понятия – участвуют все студенты), после из всех записанных на карте слов выделяют три, которые наиболее отражают сущность изучаемого понятия, заканчивается реализация технологии анализом деятельности участников.

ФОРМА ОТЧЕТНОСТИ. Запишите пример технологии «Алфавит» в тетради.

5. БЛОК КОНТРОЛЯ ЗНАНИЙ ЭЛЕКТРОННОГО УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА «Основы ксенобиологии»

5.1. Тесты по курсу «Ксенобиология» для студентов биологического факультета.

Тест формируется компьютером по 5 вопросов из 8 разделов методом случайной выборки,

объемом 40 вопросов. Продолжительность тестирования 40 мин.

Тема №1: Введение.

Загрязняющим агентом окружающей среды может быть любое вещество, находящееся в составе:

- а) воды
- б) почвы
- в) воздуха
- г) воздуха, воды, почвы.

2. Наука, изучающая пути поступления, распространения и превращения чужеродных соединений в живом организме:

- а) Ксенофизиология
- б) Ксенобиология
- в) Ксенохимия
- г) Ксеноанатомия

3. Ксенобиология, как наука сформировалась в:

- а) XVIII в.
- б) XX в.
- в) XV в.
- г) XXI в.

4. С пищей человек получает:

- а) 70% ксенобиотиков
- б) 50% ксенобиотиков
- в) 100% ксенобиотиков
- г) 20% ксенобиотиков

5. Ксенобиотиками являются:

- а) все лекарственные препараты
- б) все лекарственные препараты, кроме средств заместительной терапии
- в) все лекарственные препараты, за исключением витаминов
- г) все лекарственные препараты, кроме препаратов группы «Антибиотики».

6. Молекулы каких веществ отнимают у людей столько здоровья, сколько и мировые войны:

- а) никотина, морфина, этанола
- б) никотина
- в) этанола
- г) морфина.

7. Толерантность, возникшая уже после однократного действия ксенобиотика:

- а) стойкая
- б) острая
- в) молниеносная
- г) мгновенная

8. Метаболизм ксенобиотиков является предметом изучения:

- а) Ксенофизиологии
- б) Ксенобиологии
- в) Ксенохимии
- г) Ксенофизики

9. Ферментативное разрушение ксенобиотиков осуществляется главным образом в:

- а) печени
- б) селезенке
- в) желудке
- г) почках

10. Постановка задач в ксенобиологии диктуется, прежде всего, общими задачами:

- а) медицины

- б) химии, физики
 - в) биологии, химии, медицины
 - г) биологии.
11. Основные группы агентов, которые ведут к развитию рака:
- а) вирусы, бактерии
 - б) радиация, химические вещества, вирусы
 - в) радиация
 - г) радиация, химические вещества, бактерии
12. Основоположником бактериотерапии можно считать:
- а) Пирогова
 - б) Венчикова
 - в) Лунина
 - г) Пастера
13. Принесение в какую-либо среду новых, не характерных для неё физических, химических, биологических агентов или превышение естественного средне многолетнего уровня этих агентов называется:
- а) загрязнение
 - б) отравление
 - в) очищение
 - г) атмосфера
14. Принесение в экосистему и размножение чуждых ей видов организмов является:
- а) бактериологическим загрязнением
 - б) биологическим загрязнением
 - в) микробиологическим загрязнением
 - г) химическим загрязнением
15. Фактор окружающей среды, возникающий в результате хозяйственной деятельности человека:
- а) антропогенный
 - б) гомогенный
 - в) биотический
 - г) археологический
16. Концентрация веществ, которые действуют 40 часов на человека в неделю не вызывает изменения его здоровья, а также здоровья его детей:
- а) ПДК
 - б) МДК
 - в) ПМК
 - г) ППК
17. Чужеродное и чуждое организму химическое вещество:
- а) ксенобиотик
 - б) антибиотик
 - в) лекарственное вещество
 - г) фермент
18. Химические посредники, передающие информацию от клетки к клетке:
- а) биомодуляторы
 - б) нейромедиаторы
 - в) ферменты
 - г) катализаторы
19. Посредники, которые подстраивают работу клеток, выводят их на оптимальный режим жизнедеятельности:
- а) биомодуляторы
 - б) нейромедиаторы
 - в) ферменты

- г) катализаторы
20. Пути поступления, распространения, выделения и превращения чужеродных соединений в живом организме и механизмы вызываемых или биологических реакций изучает:
- а) биология
 - б) фармакология
 - в) физиобиология
 - г) ксенобиология
21. Процессы жизнедеятельности и функции живых организмов на всем протяжении их развития в условиях действия ксенобиотиков изучает:
- а) ксенофизиология
 - б) фармакология
 - в) ксенобиология
 - г) ксенобиофизика
22. Связанные гидрофильные ксенобиотики удаляются из организма через:
- а) легкие
 - б) пищеварительный тракт
 - в) почки
 - г) через молочные железы (у кормящих матерей)
23. Приспособительная реакция, при которой биомишени становятся нечувствительными к длительному действию ксенобиотиков:
- а) толерантность
 - б) иммунитет
 - в) привыкание
 - г) пристрастие
24. Процесс, в результате которого может возникнуть и переносимость и привычка и даже пристрастие:
- а) толерантность
 - б) иммунитет
 - в) привыкание
 - г) нет правильного ответа
25. К антигенам относятся:
- а) вирусы
 - б) токсины бактериального происхождения
 - в) белки из пересаженных органов и тканей
 - г) все ответы верны
26. Белки выполняющие роль антител:
- а) иммуноглобулины
 - б) гаммаглобулины
 - в) глобулины
 - г) все ответы верны
27. К ксенобиотикам относятся:
- а) гормоны
 - б) ферменты
 - в) все лекарственные препараты (за исключением средств заместительной терапии гормоны, ферменты)
 - г) средства заместительной терапии
28. Ксенос -.....
- а) чужой
 - б) свой
 - в) жизнь
 - г) болезнь
29. Биос -.....

- а) жизнь
- б) чужой
- в) иной
- г) процесс

30. Ксенобиология – это:

- а) наука, изучающая действие чужеродных соединений в живом организме;
- б) наука о загрязнении;
- в) наука о живых организмах;
- г) наука о чужеродных агентах.

31. Ксенобиотик – это:

- а) вещество, присущее только живому организму;
- б) чужеродное и чуждое организму химическое вещество;
- в) вещество, предназначенное для лечения заболеваний;
- г) вещество, губительно действующее на чужеродный агент.

32. Толерантность – это

- а) чувствительность организма к чужеродным агентам;
- б) утрата чувствительности к определенной дозе ксенобиотика;
- в) ответ организма к всяким воздействиям;
- г) отравление организма.

33. Ксенобиология включает

- а) ксенобиохимию
- б) ксенобиофизику
- в) ксенофизиологию
- г) все ответы

34. Ксенобиохимия изучает

- а) метаболизм ксенобиотиков
- б) воздействие ксенобиотиков на организм
- в) а+б
- г) ни один из перечисленных

35. Ксенобиология изучает

- а) пути поступления чужеродных соединений
- б) распространение чужеродных соединений в организме
- в) выведение и превращение чужеродных соединений
- г) а+б+в

Тема № 2: Обмен веществ с позиции ксенобиологии

1. Гомеостаз – это

- а) постоянство окружающей среды
- б) постоянство внутренней среды организма
- в) остановка кровотечения
- г) ни один из перечисленных

2. Какими путями, по мнению А. И. Венчикова, могут действовать ксенобиотики на больной организм

- а) путем возбуждения систем
- б) путем угнетения их
- в) путем прекращения жизнедеятельности патогенных микроорганизмов
- г) а+б+в

3. При недостатке йода в организме человека развивается

- а) тиреотоксикоз
- б) эндемический зоб
- в) аутоиммунный тиреоидит
- г) нет правильных ответов

4. Ингибиторы ферментов делятся на:
- а) специфические
 - б) смешанные
 - в) неспецифические
 - г) а+в
5. Функции липидной части мембраны
- а) растворитель для интегральных белков мембраны
 - б) барьер проницаемости для полярных
 - в) обеспечивает жидкость и текучесть
 - г) а+б+в
6. Кто впервые обосновал необходимость биохимических исследований при изучении взаимодействия организма и ксенобиотиков:
- а) Павлов
 - б) Сеченов
 - в) Лунин
 - г) Венчиков
7. При недостатке цинка у citrusовых наблюдается заболевание:
- а) «гниль сердечка»
 - б) «пятнистый хлороз»
 - в) «белая почка»
 - г) «болезнь отработки».
8. Сколько различают способов переноса веществ через мембрану:
- а) 3
 - б) 5
 - в) 4
 - г) 2
9. В состав мембран входят:
- а) белки и углеводы
 - б) липиды и углеводы
 - в) моносахариды и полисахариды
 - г) липиды и белки
10. При каком способе перенос веществ осуществляется по градиенту концентрации и не требуется затрат энергии, но используется переносчик:
- а) облегченной диффузии
 - б) активном транспорте
 - в) простой диффузии
 - г) сложной диффузии
11. Одна из функций мембран:
- а) участвуют в формировании деления
 - б) участвуют в процессах превращения энергии
 - в) синтезируют все белки клетки
 - г) управляют обменом веществ клетки путем определения, какие белки и в каком количестве должны синтезироваться
12. Ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот и белков:
- а) ксенобиотики
 - б) биомишени
 - в) агенты
 - г) антибиотики
13. Антибиотик, который связывается с ДНК-зависимой РНК-полимеразой и блокирует синтез мРНК. Используется при лечении туберкулеза (на уровне транскрипции).
- а) тетрациклин
 - б) рифампицин

- в) актиномицин Д
г) эритромицин
14. К биотикам относятся
- а) витамины
б) макроэлементы
в) микроэлементы в малой дозе
г) все ответы
15. Витамины открыл
- а) Венчиков
б) Лунин
в) Мечников
г) ни один из перечисленных
16. Антибиотик – это
- а) ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот
б) чужеродные белки
в) противовирусный препарат
г) ни один из ответов
17. Пенициллин открыл
- а) Мечников
б) Флеминг
в) Венчиков
г) а+б
18. Антибиотики обладают
- а) бактериостатическим действием
б) бактерицидным действием
в) а+б
г) ни один из перечисленных
19. Свойства мембран
- а) плоская структура толщиной в 2-3 молекулы
б) состоят из липидов и белков
в) обладают избирательной проницаемостью
г) а+б+в
20. Кто из русских учёных считал, что главенствующий принцип современной лечебной медицины основан на использовании агентов, являющихся по своей природе чужеродными началами для организма:
- а) Сеченов;
б) Венчиков;
в) Павлов;
г) Введенский.
21. Выберите неправильный ответ. Активаторы ферментов - это вещества,...
- а) формирующие активный центр фермента;
б) облегчающие формирование фермент – субстратного комплекса;
в) восстанавливающие S – H- группы;
г) стойко изменяющие валентность металла в активном центре;
д) стабилизирующие нативную структуру белка – фермента.
22. Ингибиторы ферментов – это...
- а) соединения, которые взаимодействуют с ферментом, препятствуют образованию нормально-го фермент – субстратного комплекса, уменьшая тем самым скорость реакции или прекращая её;
б) вещества, которые сопутствуют образованию фермент – субстратного комплекса, ускоряя тем самым скорость реакции;

- в) вещества, которые не взаимодействуют с ферментом и не влияют на скорость ферментативной реакции;
- г) вещества, которые вступают в химическую реакцию с белком – ферментом с образованием продукта реакции.

23. К необратимым ингибиторам относят:

- а) вещества, стабилизирующие нативную структуру белка – фермента;
- б) вещества, вызывающие денатурацию белка – фермента (соли тяжелых Me, кислоты, щёлочи и др.);
- в) вещества, прочно и необратимо связывающие функциональные группы активного центра и стойко изменяющие валентность металла в активном центре;
- г) молекулы, которые связываются с белком – ферментом вне области активного центра.

24. Конкурентный ингибитор – это...

- а) молекула, не похожая по своей структуре на молекулу субстрата;
- б) молекула, похожая по своей структуре на молекулу субстрата, и фермент не может различить их;
- в) молекула, присоединяющаяся только к аллостерическому центру фермента;
- г) молекула, которая присоединяется к белкам – ферментам в любом месте, кроме активного центра.

25. Обратимые неконкурентные ингибиторы вызывают:

- а) увеличение K_m реакции, но не влияют на V_{max} ;
- б) постоянство K_m и V_{max} ;
- в) снижение V_{max} , но не изменяют K_m ;
- г) увеличение K_m и V_{max} .

26. Простая диффузия – это...

- а) перенос небольших нейтральных молекул по градиенту концентрации без затрат E , требующий переносчиков;
- б) перенос небольших нейтральных молекул по градиенту концентрации с затратой E , не требующий переносчиков;
- в) перенос небольших нейтральных молекул по градиенту концентрации без затрат E , не требующий переносчиков;
- г) перенос небольших нейтральных молекул против градиента концентрации без затрат E , требующий переносчиков.

27. Активный транспорт – это...

- а) транспорт веществ против градиента концентрации или электрохимического градиента, требующий затрат E ;
- б) транспорт веществ по градиенту концентрации или электрохимическому градиенту, требующий затрат E ;
- в) транспорт веществ против градиента концентрации или электрохимического градиента, не требующий затрат E ;
- г) транспорт веществ по градиенту концентрации или электрохимическому градиенту, не требующий затрат E .

28. Пиноцитоз и фагоцитоз относятся к ...

- а) активному транспорту;
- б) везикулярному транспорту;
- в) облегченной диффузии;
- г) простой диффузии.

29. Во второй фазе освобождения энергии в организме происходит:

- а) превращение мономеров в общие продукты с выделением до 20% энергии;
- б) расщепление полимеров до мономеров без выделения энергии;
- в) общие пути катаболизма и сопряжённые цепи переноса протонов и электронов с выделением 80% энергии;
- г) превращение мономеров в общие продукты с выделением до 40% энергии.

30. Окислительное фосфорилирование – это...
- а) регуляция скорости переноса электронов по дыхательной цепи отношением АТФ/АДФ;
 - б) синтез АТФ из АДФ и неорганического фосфата, сопряжённый с переносом протонов и электронов по дыхательной цепи от субстрата к кислороду в митохондриях;
 - в) тканевое дыхание, протекающее в митохондриях и не сопровождающееся образованием макроэргов;
 - г) окисление ацетил – КоА в цикле трикарбоновых кислот.
31. Третья фаза освобождения энергии в организме происходит в:
- а) аппарате Гольджи;
 - б) эндоплазматической сети;
 - в) митохондриях;
 - г) хлоропластах.
32. АТФ выполняет свою биологическую роль комплекса с ионами:
- а) Na^+ или K^+ ;
 - б) Mg^{2+} или Mn^{2+} ;
 - в) Ca^{2+} или Cu^{2+} ;
 - г) Cl^- или Na^+ .
33. КПД цепи переноса электронов составляет около:
- а) 30%;
 - б) 10%;
 - в) 40%;
 - г) 50%.
34. Дыхательный контроль – это...
- а) регуляция скорости переноса электронов по дыхательной цепи отношением АТФ/АДФ;
 - б) регуляция скорости переноса протонов по дыхательной цепи отношением НАДН₂/НАД⁺;
 - в) регуляция скорости переноса протонов по дыхательной цепи отношением НАДФН₂/НАДФ⁺;
 - г) обмен АТФ, возникшей в результате окислительного фосфорилирования на немитохондриальную АДФ.
35. Сколько витаминов выполняют функцию кофакторов ферментов общего пути катаболизма:
- а) 12;
 - б) 5;
 - в) 7;
 - г) 10.
36. Образованная в результате окислительного фосфорилирования АТФ обменивается на немитохондриальную АДФ с помощью:
- а) антигенов;
 - б) транслоказ;
 - в) фосфотаз;
 - г) белков.
37. Биотик - это вещества:
- а) эндогенного происхождения
 - б) экзогенного происхождения
 - в) неизвестной этиологии
 - г) все правильно
38. Мембрана – это высокоорганизованная структура отграничивающая:
- а) внешнее и внутреннее пространство клетки
 - б) внешнее пространство клетки и ее отсеков
 - в) внутренне пространство клетки и ее отсеков
 - г) только внешнее пространство клетки
39. Транспорт веществ против градиента концентрации требующий затрат энергии - это:
- а) облегченная диффузия
 - б) пассивный транспорт

- в) простая диффузия
г) активный транспорт
40. Эндоцитоз – это перенос веществ:
- а) внутри клетки
б) внутрь клетки
в) из клетки во внешнюю среду
г) от клетки к клетке
41. Ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот и белков – это:
- а) биотитки
б) антибиотики
в) ксенобиотики
г) витамины
42. Перенос веществ по градиенту концентрации не требующий затрат энергии и переносчиков характерен для:
- а) простой диффузии
б) облегченной диффузии
в) активного транспорта
г) пассивного транспорта
43. Перенос веществ по градиенту концентрации, не требующий затрат энергии, но с использованием переносчика характерен для:
- а) везикулярного транспорта
б) простой диффузии
в) активного транспорта
г) облегченной диффузии
44. Экзоцитоз – это перенос веществ:
- а) внутри клетки
б) во внутрь клетки
в) от клетки к клетке
г) из клетки во внешнюю среду
45. К нуклеиновым кислотам относят:
- а) АТФ и АДФ
б) только АТФ
в) ДНК и РНК
г) только ДНК
46. Ферментативное разрушение ксенобиотиков осуществляется в:
- а) крови и печени
б) сердце
в) легких
г) желудке
47. Что мы не можем отнести к ксенобиотикам:
- а) антибиотики
б) гормоны и ферменты
в) консерванты
г) никотин
48. Пероксидазы – это ферменты, осуществляющие перенос...
- а) двух атомов водорода на молекулу кислорода
б) молекулы кислорода на атом водорода
в) молекулы кислорода на два атома кислорода
г) двух атомов водорода на две молекулы кислорода
49. Ферменты, катализирующие включение атома или молекулы кислорода в субстрат окисления называют:
- а) пероксидазы

- б) диоксигеназы
в) оксигеназы
г) монооксигеназы
50. Ферменты, включающие оба атома кислорода в молекулу субстрата, называются:
а) пероксидазы
б) оксигеназы
в) монооксигеназы
г) диоксигеназы
51. Молекула, похожая по своей структуре на молекулу субстрата называется:
а) ингибитор ферментов
б) специфический ингибитор
в) конкурентный ингибитор
г) не специфический ингибитор
52. Александр Флеминг изучал особенности развития
а) бацилл
б) спирилл
в) стрептококков
г) стафилококков
53. Сингер и Никольсон впервые предложили жидкостно-мозаичную модель строения мембраны в:
а) 1972 году
б) 1946 году
в) 1972 году
г) 1896 году
54. На какие две группы делятся все лекарственные средства?
А) органические и неорганические
Б) биогенные и ксенобиотики
В) неорганические и ксенобиотики
Г) простые и сложные
55. Ферменты, которые присутствуют в клетке в относительно постоянном количестве, называются –
А) конституитивные
Б) индуцибельными
В) витамины
Г) гормоны
56. Способ поступления ксенобиотиков в организм через пищеварительный тракт называется –
А) внутрисосудистый
Б) парэнтеральный
В) активный
Г) энтеральный
57. Какие жирорастворимые витамины переносятся методом везикулярного чрезмембранного транспорта
А) А, Е
Б) Д, Е
В) А, К, Д, Е
Г) Н, С

Тема № 3: Метаболизм ксенобиотиков

- 1) Сколько основных механизмов существует в регуляции метаболизма:
а) 3
а) 2
б) 4

- в) 5
- 2) Метаболизм ксенобиотиков это...
- а) прижизненная функция химической защиты организма;
 - а) прижизненная функция физической защиты организма;
 - б) прижизненная функция биологической защиты организма;
 - в) прижизненная функция физиологической защиты организма.
- 3) Ксенобиотики в норме в организме человека находятся:
- а) в больших количествах;
 - б) в значительных количествах;
 - в) в незначительных количествах;
 - г) отсутствуют или в следовых количествах.
- 4) Для стандартизации и контроля качества ксенобиотиков лекарств используются методы:
- а) физические, химические;
 - б) химические, биохимические;
 - в) физические, биохимические;
 - г) физические, химические, биохимические.
- 5) Какое воздействие оказывают лекарственные средства на развивающийся плод и новорождённых:
- а) значительно улучшают развитие;
 - б) благоприятное воздействие;
 - в) неблагоприятное воздействие;
 - г) никаких воздействий не оказывают.
- 6) Какое из перечисленных лекарственных средств вызывает глухоту у плода при приёме этого препарата во время беременности:
- а) стрептомицин;
 - б) йод;
 - в) эстрогены;
 - г) андрогены.
- 7) Какое из перечисленных лекарственных средств обладает терапевтическим действием и вызывает у плода дисколорацию зубов и гипоплазию зубной эмали:
- а) диазепам;
 - б) аспирин;
 - в) тетрациклин;
 - г) индометацин.
- 8) Высокие дозы облучения приводят к:
- а) микроцефалии, умственной отсталости, задержке роста;
 - б) лейкозам;
 - в) задержке развития щитовидной железы;
 - г) алкогольному синдрому, дефициту роста, нарушению координации движений, гипотрофии плода.
- 9) Действие каких тератогенных агентов приводит к лейкозам:
- а) алкоголь и наркотические препараты;
 - б) низкие дозы облучения ;
 - б) радиоактивный йод;
 - в) высокие дозы облучения.
- 10) Фармакокинетика ксенобиотиков – это... оценка присутствия ксенобиотика-лекарства в организме:
- а) биохимическая;
 - б) фармакологическая;
 - в) качественная;
 - г) количественная.
- 11) Сколько существует основных способов поступления ксенобиотиков в организм:

- a) 3
 - б) 4
 - в) 2
 - г) 6
- 12) Энтеральный путь поступления ксенобиотиков в организм:
- a) через пищеварительный тракт;
 - б) через кожу и слизистые;
 - в) через легкие;
 - г) через сосуды.
- 13) Какой системой описано влияние 5 основных факторов, влияющих на концентрацию вводимого ксенобиотика:
- a) LADME – системой;
 - б) ABC – системой;
 - в) АВ(0) – системой;
 - г) НВО - системой.
- 14) Metabolism – это:
- a) выведение;
 - б) всасывание, поглощение;
 - в) обмен, превращения;
 - г) распределение.
- 15) Для того чтобы всосаться ксенобиотик должен быть в форме:
- a) истинного раствора;
 - б) твердого вещества;
 - в) порошка;
 - г) кристаллов.
- 16) Всасывание это процесс переноса ксенобиотиков (лекарства) в ...:
- a) кровеносное русло;
 - б) пищеварительный тракт;
 - в) головной мозг;
 - г) печень.
- 17) Какой процент всех ксенобиотиков – лекарств всасывается при пассивной диффузии:
- a) 95
 - б) 50
 - в) 100
 - г) 75
- 18) Методом визикулярного черезмембранного транспорта переносятся:
- a) витамин В12;
 - б) аминокислоты, рибофлавин;
 - в) сердечные гликозиды;
 - г) жирорастворимые витамины А, К, D, E, жир, крахмал.
- 19) Распределение – это:
- a) поступление ксенобиотика из крови в другие компартменты;
 - б) поступление ксенобиотика в кровь;
 - в) поступление ксенобиотика во внешнюю среду;
 - г) поступление ксенобиотика из внешней среды через слизистые оболочки и кожу в организм.
- 20) Где накапливаются ксенобиотики – лекарства:
- a) в кровеносном русле;
 - б) в тканях, где имеются рецепторы к ним;
 - в) в сосудах;
 - г) пищеварительном тракте.
- 21) Где происходит метаболизм ксенобиотиков:
- a) в сердце, лёгких, сосудах;

- б) в печени, сердце, плазме крови;
в) в печени, почках, мышцах, плазме крови;
г) в почках, мышцах, лёгких, сердце.
- 22) Сколько фаз проходят ксенобиотики в их биотрансформации:
а) 2
б) 4
в) 6
г) 3
- 23) Элиминация – это...:
а) введение ксенобиотика или его метаболитов в организм;
б) выведение ксенобиотика или его метаболитов из организма;
в) всасывание ксенобиотика или его метаболитов в организм;
г) распределение ксенобиотика или его метаболитов по организму.
- 24) Факторы, влияющие на метаболизм ксенобиотиков:
а) генетические, физиологические, средовые и патологические;
б) генетические и патологические;
в) физиологические и средовые;
г) средовые и патологические.
- 25) Основные системы метаболизма ксенобиотиков расположены:
а) в печени;
б) в клетках;
в) в сосудах;
г) в эндоплазматической сети.
26. Прижизненная функция химической защиты организма – это
А) физиология ксенобиотиков
Б) анатомия ксенобиотиков
В) морфология ксенобиотиков
Г) метаболизм ксенобиотиков
27. Для стандартизации и контроля качества ксенобиотиков – лекарств используют
А) физические методы
Б) химические методы
В) биохимические методы
Г) А+Б+В
28. Перенос малых молекул их клетки в кровь через заполненные молекулами воды поры в мембране – это
А) активный транспорт
Б) конвекционный транспорт
В) пассивный транспорт
Г) облегчённая диффузия
29. Каким методом всасываются через кожу липофильные вещества
А) простой диффузией
Б) пассивный транспорт
В) активный транспорт
Г) облегчённая диффузия
30. Специфический барьер организма, который могут преодолеть вещества с молекулярной массой менее 1000 Да
А) гематоэнцефалический
Б) вакуолярный
В) плацентарный
Г) гидрофильный
31. Специфическими транспортёрами для переноса веществ в крови являются
А) глобулины

- Б) альбумины
В) гистамины
Г) витамины
32. Время, которое требуется для уменьшения концентрации ксенобиотика на 50 % - это
А) элиминационное время жизни
Б) эмбриональное время жизни
В) постэмбриональное время жизни
Г) нет правильного ответа
33. До какого возраста метаболизм ксенобиотиков практически не происходит
А) до 1 года
Б) до 2 месяцев
В) до 3 лет
Г) до 1 месяца
34. Неспецифическими транспортёрами для переноса веществ в крови являются
А) глобулины
Б)) гистамины
В) альбумины
Г) витамины
35. К какой категории относятся лекарственные препараты, которые противопоказаны в период беременности:
А) категория А
Б) категория В
В) категория D
Г) категория А и В
36. Какой неблагоприятный фактор условий среды оказывает задержку развития щитовидной железы у плода
А) низкие дозы облучения
Б) радиоактивный йод
В) лекарственные средства
Г) высокие дозы облучения
37. Какой анализ используется для определения природных лекарственных веществ и ксенобиотиков
А) методы сухой химии
Б) иммуноферментный анализ
В) генно-инженерный анализ
Г) спектрофотометрический метод
38. Количественная оценка присутствия ксенобиотика лекарства в организме – это
А) фармакокинетика
Б) фармакодинамика
В) фармакохимия
Г) фармакостатика
39. Измерение концентрации лекарств в крови в процессе лечения называется
А) ортопедическим мониторингом лекарств
Б) хирургическим мониторингом лекарств
В) рентгеновским мониторингом лекарств
Г) терапевтическим мониторингом лекарств
40. Сколько элиминационных времён полужизни требуется для выведения 99% ксенобиотика
А) 10
Б) 7
В) 15
Г) 5
41. Какие две основные транспортные системы существуют для переноса веществ в крови

- А) белки крови и форменные элементы
Б) ДНК и форменные элементы
В) липиды и форменные элементы
Г) углеводы и форменные элементы
42. Все лекарственные вещества делятся на:
а. биогенные
в. чужеродные
с. химические
d. а+в +
43. Лекарственные средства, по степени риска для плода, классифицируются на категории:
а. А, В, С
в. А, В, D, X
с. А, В, С, D, X +
d. А, В, X
44. Категория лекарственных средств, абсолютно противопоказанные в период беременности:
а. X +
в. А
с. с
d. В
45. Категория лекарственных средств, обладающие тератогенным действием:
а. D +
в. С
с. А
d. В
46. К тератогенным агентам относятся:
а. высокие и низкие дозы облучения, радиоактивный йод
в. алкоголь и наркотические препараты
с. лекарственные вещества
d. а+в+с +
47. способ введения препаратов, при котором нет этапа всасывания:
а. экстравакуляриальный
в. пероральный
с. интраваскуляриальный
d. подкожный
48. липофильные вещества всасываются через кожу путём:
а. активного транспорта
в. простой диффузии
с. конвекционного транспорта
d. облегчённой диффузии
49. Поступление из крови в другие компартменты это:
а. распределение
в. всасывание
с. метаболизм
d. освобождение
50. Процесс биотрансформации поступившей молекулы ксенобиотика в один или более метаболитов:
а. распределение
в. элиминация
с. метаболизм
d. освобождение
51. основные транспортные системы для переноса веществ в крови:
а. белки крови

в. альбумины и форменные элементы

с. форменные элементы

d. а+с

52. связанные с белками вещества:

а. не проходят через мембраны и гистогематические барьеры

в. не участвуют в фармакологических эффектах

с. не подвергаются химическим превращениям

d. а+в+с

53. Биотрансформация ксенобиотиков проходит в:

а. в 1 фазу

в. в 2 фазы

с. в 3 фазы

d. в 4 фазы

54. Биотрансформация ксенобиотиков в первой фазе ведёт к их:

а. активации

в. инактивации

с. распаду

d. конъюгации

55. В первом типе реакций конъюгации:

а. активируется конъюгирующее вещество

в. инактивируется конъюгирующее вещество

с. активируется ксенобиотик

d. инактивируется ксенобиотик

56. Во втором типе реакций конъюгации:

а. активируется конъюгирующее вещество

в. инактивируется конъюгирующее вещество

с. активируется ксенобиотик

d. инактивируется ксенобиотик

57. Первый тип реакций конъюгации происходит в:

а. во всех тканях

в. в печени

с. в почках

d. в печени и почках

58. Второй тип реакций конъюгации происходит в:

а. во всех тканях

в. в печени

с. в почках

d. в печени и почках

59. Два основных пути выведения ксенобиотика:

а. с мочой через почки и с желчью через печень

в. с потом через кожу и с мочой через почки

с. с воздухом через лёгкие и с потом через кожу

d. с потом через кожу и с желчью через печень

60. Ксенобиотики выводятся из организма:

а. неизменённом виде

в. в комплексе с биомолекулами и в виде метаболитов

с. в виде конъюгатов

d. а+в+с +

61. К физиологическим факторам, которые влияют на метаболизм ксенобиотиков относятся:

а. возраст, пол, стресс

в. пол, циркадные ритмы, химические вещества

с. возраст, пол, циркадные ритмы +

- d. пол, циркадные ритмы, стресс
62. Основные механизмы регуляции метаболизма:
- а. изменение активности ферментов
 - б. изменение количества фермента
 - с. изменение проницаемости мембран
 - д. а+в+с +

Тема № 4: Природные ксенобиотики - стражи и враги здоровья.

1. Биохимические механизмы токсичности ксенобиотиков изучались:

- а) преимущественно во II половине VIII века
- б) во второй половине XX века
- в) в XIX веке
- г) в 30-ых годах XIX века.

2. Для количественной характеристики токсичности веществ используют показатель:

- а) мг/кг
- б) liposin-2
- в) LD 50
- г) LD 33.

3. Распределение токсинов в организме зависит от:

- а) пространственного фактора
- б) временного фактора
- в) концентрационного фактора
- г) нет правильного ответа
- д) а, в
- е) а, б, в.

4. Какое название носит яд, вырабатываемый растениями:

- а) дурман
- б) фторурацил
- в) фитотоксин
- г) нет правильного ответа.

5. Всех ядовитых животных можно разделить:

- а) первично-ядовитые
- б) вторично-ядовитые
- в) активно-ядовитые
- г) а, б, в,
- д) а, б.

6. Основными компонентами животных ядов являются:

- а) полипептиды
- б) протеины
- в) ферменты
- г) а, б
- д) а, б, в.

7. Наиболее токсичным животным ядом является:

- а) тетродоксин
- б) инсулин
- в) антикоагулянт.

8. При укусе насекомых для развития анафилактической цепи выделяется:

- а) белок
- б) фосфолипаза A₂
- в) фосфолипаза J
- г) а, б, в.

9. Какие яды считают более токсичными:

- а) выделяемые через ротовую полость животного
б) яды, которые выделяются через другие части тела, которые служат для защиты
в) а, б.
10. Вооруженным ядовитым аппаратом в виде яйцеклада у насекомых является:
а) наездники
б) пчелы
в) осы
г) а, б, в
д) б, в.
11. Для организма пчелиный яд - это:
а) антитела
б) антиген
в) аллерген
г) витамин.
12. При развитии аллергической реакции с точки зрения медицины необходимо:
а) выдавить поставщика аллергена
б) положить к месту попадания холод
в) при возможности ввести антигистаминное средство (Димедрол, Супрастин, Тавегил)
г) ничего не делать
д) а, б, в.
13. К местным проявлениям аллергической реакции относятся:
а) головокружение
б) сердцебиение
в) боль
г) отек
д) воспаление
е) в, г, д
ж) б, а, г.
14. К общим проявлениям аллергической реакции относятся:
а) боль
б) головная боль
в) головокружение
г) повышение температуры, АД
д) б, в, г
е) г, а.
15. Один из основных патологических синдромов при остром отравлении ядами растений - это:
а) токсический гастроэнтерит
б) токсический цирроз печени
в) острый инфаркт миокарда
г) даурез.
16. В каких отделах или части тела происходит всасывание большинства растительных ядов:
а) в желудке
б) в отделах тонкой кишки
в) в среднем желудочке сердца
г) в левом желудочке сердца.
17. Отравление грибами происходит за счет ядовитых метаболитов:
а) микотоксинов
б) микромицеты
в) макромицеты
г) а, б, в.
18. Что необходимо применить при отравлении грибами:
а) оставить человека в покое

- б) промывание желудка
в) клизма
г) применить соленые слабительные
д) б, г
е) а, в.
19. В результате жизнедеятельности бактерий образуется:
а) витамины
б) ферменты
в) микроэлементы
г) токсины.
20. Орган организма, в котором происходит нейтрализация ядов:
а) печень
б) почки
в) головной мозг.
21. Наиболее значимыми представителями вирусов в жизнедеятельности клеток являются:
а) гликогены
б) онкогены
в) *Escherichia coli*.
22. Кто является первооткрывателем вирусов:
а) Венчиков
б) Медавара
в) Ивановский
г) Мечников.
23. Как переводится с латинского слово VIRUS:
а) жизнь
б) клетка
в) яд
г) здоровье
24. Знаменитый врач XVI ст., утверждавший, что все субстанции являются ядами.
а) Авиценна
б) Парацельс
в) Венчиков
г) Павлов
25. Важнейшая характеристика веществ применительно к их действию на организм с точки зрения ксенобиологии.
а) усвояемость
б) выведение
в) токсичность
г) поступление
26. Ядовитые животные – это животные...
а)... в которых вырабатываются вещества, ядовитые для человека
б)... чью шерсть использует человек для получения ядовитых веществ
в)... в теле которых не вырабатываются вещества ядовитые для человека
г)... в теле которых вырабатываются вещества, не ядовитые для человека
27. Группа ядовитых животных :
а) мало-ядовитые
б) повторно-ядовитые
в) вторично-ядовитые
г) многократно-ядовитые
28. Алкалоиды - это
а) ксенобиотики растительного происхождения
б) ксенобиотики животного происхождения

- в) гормоны
г) ферменты
29. Растение, обладающее избирательной токсичностью на сердце
- а) крапива
б) лук
в) ландыш
г) ромашка
30. Растение, обладающее избирательной токсичностью преимущественно на ЦНС
- а) ландыш
б) крестовник
в) одуванчик
г) белена
31. Один из основных патологических синдромов при остром отравлении ядами растений
- а) боль в суставах
б) повышение температуры тела
в) головокружение
г) токсический гастроэнтерит
32. Микотоксины-это...
- а) ядовитые метаболиты грибов
б) токсины растительного происхождения
в) токсины животного происхождения
г) небольшая доза токсина
33. Орган, наиболее подверженный действию афлатоксинов
- а) печень
б) желудок
в) сердце
г) почки
34. Грибы, относящиеся к съедобным
- а) бледная поганка
б) мухомор красный
в) подосиновик
г) мукор
35. П. Медавара: «...это плохие новости в упаковке из белка»
- а) грибы
б) вирусы
в) антитела
г) патогенные микроорганизмы
36. Растение, не относящееся к ядовитым
- а) белена чёрная
б) дурман обыкновенный
в) борщевик
г) крапива
37. Местный симптом у человека, ужаленного термитом
- а) отёк
б) головокружение
в) повышение температуры тела
г) сердцебиение
38. В мире обитает около ... видов ядовитых животных
- а) 5000
б) 50000
в) 2000
г) 20000

39. Ранящее приспособление с ядовитой железой и выводным протоком для яда

- а) зубы
- б) кожа
- в) глаза
- г) коготь

40. Ядовитый аппарат амфибий, лишенный ранящего приспособления

- а) кожные железы
- б) зубы
- в) шипы
- г) жало

41. Зоотоксины - это яды, вырабатываемые

- а) животными
- б) растениями
- в) грибами
- г) микроорганизмами

42. Ядовитые животные не встречаются среди:

- а) простейших
- б) кишечнополостных
- в) рыб
- г) людей

Тема № 5: Ксенобиотики в быту

1. К ксенобиотикам инфекционного происхождения относят:

- а) вирусные
- б) химические
- в) эпидермальные
- г) бытовые

2. К ксенобиотикам неинфекционного происхождения относятся:

- а) лекарственные
- б) грибковые
- в) бактериальные
- г) вирусные

3. К ксенобиотикам пищевого происхождения относятся:

- а) пыльцевые (пыльца трав, цветов, деревьев)
- б) животного происхождения (мясо, рыба)
- в) эпидермальные
- г) нет правильного ответа

4. К препаратам бытовой химии относятся:

- а) фенантрен
- б) хлорсодержащие растворители
- в) пигменты красок
- г) косметические средства

5. Репелленты являются причиной следующих осложнений:

- а) нарушение деятельности пищеварительной системы, учащение сердцебиения
- б) нарушение мочевыделения, судороги
- в) потеря сознания, нарушение деятельности дыхательной системы
- г) нет правильного ответа

6. Главными источниками поступления тяжёлых металлов в наш дом являются:

- а) выхлопные газы
- б) овощи, фрукты
- в) лосьоны, одеколоны

- г) шерсть животных
7. Причиной загрязнения тяжёлыми металлами являются:
- а) домашняя пыль
 - б) строительные материалы
 - в) насекомые
 - г) свалки, места захоронения отходов
8. Летучие органические соединения – это:
- а) токсические химические вещества, которые могут находиться в воздухе в газообразном состоянии
 - б) химическое вещество чаще всего встречается в строительных материалах как примесь
 - в) легковоспламеняющаяся жидкость имеет сильное воздействие на нервную систему
 - г) нет правильного ответа
9. Ряд хлорзамещенных нафталинов преимущественно поражает:
- а) лёгкие
 - б) печень
 - в) зрительный нерв
 - г) печень
10. Формальдегид чаще всего встречается:
- а) в воде
 - б) в почве
 - в) в строительных материалах
 - г) пищевых продуктах
11. Фенантрен встречается в:
- а) строительных материалах
 - б) сигаретном дыме
 - в) воздухе
 - г) почве
12. Синильная кислота вызывает нарушения:
- а) болезни сердца и крови
 - б) раковые заболевания
 - в) заболевания органов дыхания
 - г) отравление всего организма
13. Никотин вызывает:
- а) болезни сердца и крови
 - б) нервно-психические заболевания
 - в) нарушение дыхания
 - г) отравление всего организма
14. Угарный газ вызывает:
- а) болезни сердца и крови
 - б) нервно-психические заболевания
 - в) нарушение дыхания
 - г) отравление всего организма
15. Радиоактивный полоний вызывает:
- а) нервно-психические заболевания
 - б) нарушение дыхания
 - в) раковые заболевания; болезни крови и лёгких
 - г) отравление всего организма
16. Мышьяк вызывает:
- а) болезни сердца и крови
 - б) нервно-психические заболевания
 - в) нарушение слуха и зрения
 - г) отравление всего организма

17. В процессе термического разложения никотина и других веществ образуется твёрдых и газообразных соединений:
- а) 5-7
 - б) 100-250
 - в) 900-1200
 - г) 5500-2800
18. Наиболее аллергенными ксенобиотиками являются:
- а) домашняя пыль, клещи, тараканы
 - б) непатогенные и патогенные грибы и их токсины
 - в) пыльца трав, цветов, деревьев
 - г) патогенные бактерии и продукты их жизнедеятельности
19. Последствия воздействия абсеста обычно проявляются через:
- а) 1-2 года
 - б) 10-30 лет
 - в) 5-6 суток
 - г) нет правильного ответа
20. На организм пыль преимущественно влияет на:
- а) органы дыхания
 - б) нервную систему
 - в) сердечно-сосудистую систему
 - г) органы пищеварения
21. Клещевые аллергены в дыхательные пути попадают при:
- а) при прогулке по лесу
 - б) при купании в реках
 - в) при уборке квартир
 - г) нет правильного ответа
22. Клещи погибают при температуре:
- а) $1^{\circ}\text{C} - 2^{\circ}\text{C}$
 - б) $10^{\circ}\text{C} - 30^{\circ}\text{C}$
 - в) $30^{\circ}\text{C} - 35^{\circ}\text{C}$
 - г) 50°C и выше
23. При нанесении на ковёр поваренной соли (из расчета 100 г/м^2) в течение 1-2 недель погибает:
- а) 2-5 % клещевой популяции
 - б) 10-15 %
 - в) 50-60 %
 - г) 99%
24. Минимальное количество клещей наблюдается:
- а) постельных принадлежностях
 - б) коврах
 - в) в пыли книжных полок
 - г) во всех перечисленных выше
25. Атопические реакции на эпидермальные аллергены связываются:
- а) с курением
 - б) неблагоприятными условиями проживания
 - в) нахождением животных в доме
 - г) нет правильного ответа
26. К основным группам «бытовых» ксенобиотиков относятся:
- а) тяжелые металлы
 - б) антигены
 - в) антитела
 - г) эндоцитоз.

27. Самым ядовитым веществом, содержащимся в табаке, является:
- а) дихлорсульфотолуол
 - б) тиопентал натрия
 - в) никотин
 - г) смоляные пары
28. К естественным воздушным аллергенам, находящимся внутри помещений, относятся:
- а) споры грибов
 - б) пыль и мертвые клетки эпидермиса
 - в) асбест и силикатная пыль
 - г) обрывки паутины.
29. К летучим органическим соединениям относятся:
- а) формальдегид
 - б) фуллерен
 - в) хлорбензол
 - г) стирол.
30. Летучие органические соединения это:
- а) токсические химические вещества, содержащиеся в сигаретном дыме
 - б) группа низкомолекулярных соединений продуцируемых активированными клетками
 - в) группа сывороточных белков, свободно циркулирующая в крови в форме неактивных предшественников
 - г) токсические химические вещества, которые могут находиться в воздухе в газообразном состоянии.
31. Наиболее аллергенными ксенобиотиками являются:
- а) цитрусовые
 - б) тараканы
 - в) томаты и красные овощи
 - г) никотин.
32. Основными путями воздействия насекомых на организм человека являются:
- а) транскутанный контакт с секретом слюнных желез насекомых
 - б) через ворсинчатые выросты на теле насекомого
 - в) непосредственный контакт с конечностью имаго
 - г) среди вышеперечисленных вариантов правильного ответа нет.
33. К грибковым ксенобиотикам относятся:
- а) пылевые частицы
 - б) аспергилловые нити
 - в) фекалии тараканов
 - г) нити фибрина.
34. Причиной высокой запыленности городов является:
- а) курение
 - б) огромное количество горожан
 - в) сжигание мусора, угля
 - г) низкий уровень культуры и регресс.
35. К эпидермальным ксенобиотикам относятся:
- а) домашние кожаные изделия текстильной промышленности
 - б) домашняя пыль
 - в) домашние гардины и шторы
 - г) домашние животные.
36. На какие биологические мембраны клеток в первую очередь губительно действует никотин:
- а) на сосуды нижних конечностей.
 - б) на сосуды почечной чашечно-лоханочной системы.
 - в) на сосуды центральной нервной системы и легких.

- г) на сосуды коронарного кровотока.
37. К заболеваниям века относят:
- а) табакокурение, алкоголизм, наркоманию.
 - б) артериальная гипертензия, ишемический инсульт, эпилепсия.
 - в) ВИЧ-инфекция, ОРВИ, ОРЗ.
 - г) депрессивно-маниакальный синдром, шизофрения с включениями суицидальная мания.
38. Никотин - это:
- а) вещество, повышающее возбудимость нервной ткани.
 - б) вещество, повышающее возбудимость миокарда.
 - в) вещество, повышающее секрецию гормона эндорфина.
 - г) вещество, повышающее вероятность появления раковых новообразований.
39. Репеленты — это:
- а) препараты против летающих насекомых.
 - б) препараты против ползающих насекомых.
 - в) препараты против прыгающих насекомых.
 - г) препараты против водоплавающих насекомых.
40. Инсектициды — это:
- а) химические вещества, встречающиеся в строительных материалах.
 - б) химические вещества, направленные на повышение урожая с/х культур.
 - в) химические вещества против насекомых-вредителей.
 - г) химические вещества, содержащиеся в газовых баллончиках, для самообороны.
41. Ксенобиотики бывают:
- а) инфекционные, неинфекционные, генетические.
 - б) бытовые, пищевые, пыльцевые.
 - в) лекарственные, грибковые, дезинфицирующие.
 - г) антигенные, дезинфицирующие, иммунные.
42. К ксенобиотикам неинфекционного происхождения относятся:
- а) мясо.
 - б) фрукты.
 - в) бытовые.
 - г) вирусы.
43. К лекарственным ксенобиотикам относятся:
- а) бактерии.
 - б) вирусы.
 - в) пыльца трав.
 - г) антибиотики.
44. Некурящий человек, находящийся вблизи курящего человека, является:
- а) аффектным курильщиком.
 - б) активным курильщиком.
 - в) пассивным курильщиком.
 - г) эффективным курильщиком.
45. К ксенобиотикам неинфекционного происхождения не относятся:
- А) Бактериальные;
 - Б) Эпидермальные;
 - В) Грибковые;
 - Г) Вирусные,
46. К ксенобиотикам животного происхождения относятся;
- А) Шерсть, волосы и перхоть животных;
 - Б) Патогенные и непатогенные бактерии и продукты их жизнедеятельности;
 - В) Различные виды патогенных и непатогенных грибов и их токсины;

- Г) Мясо и рыба
47. Что не относится к препаратам бытовой химии:
- А) Косметические средства
 - Б) Инсектициды;
 - В) Репелленты;
 - Г) Пестициды
48. Главной проблемой, связанной с тяжелыми металлами в красках, является:
- А) Уран;
 - Б) Свинец;
 - В) Олово;
 - Г) Радий.
49. Хлорпроизводные ароматические углеводороды (пентахлорбензол, гексахлорбензол, 1,2,4-трихлорбензол) представляют опасность из-за возможного образования в процессе их синтеза побочного продукта:
- А) Диоксина;
 - Б) Диоксана;
 - В) Аммиака;
 - Г) Фенола.
50. Какие из продуктов сгорания являются самыми распространенными загрязнителями?
- А) Вещества, содержащиеся в сигаретном дыме;
 - Б) Монооксид углерода – из-за плохой вентиляции газовых плит, а также загрязнения воздуха выхлопными газами машин;
 - В) Вещества, содержащиеся в твердых частицах продуктов сгорания автомобильных двигателей, печей сгорания отходов и центральных систем отопления;
 - Г) А+Б+В
51. Производным какого органического соединения является никотин?
- А) Витамина РР;
 - Б) Пиридина
 - В) Витамина В6
 - Г) Кофермента НАД+
52. Какой из компонентов табачного дыма приводит к нарушению дыхания?
- А) Радиоактивный полоний;
 - Б) Угарный газ;
 - В) Стирол;
 - Г) Канцерогенные смолы.
53. Что по результатам комплексного аллергологического тестирования относится к наиболее аллергенным ксенобиотикам:
- А) домашняя пыль + клещи;
 - Б) тараканы + эпидермальные аллергены
 - В) клещи + тараканы;
 - Г) А+Б
53. При неполном сгорании органических веществ, содержащих углерод и водород, образуются:
- А) Угарный газ;
 - Б) Углекислый газ;
 - В) Полициклические ароматические углеводороды;
 - Г) Нет правильного ответа
54. Ксенобиотики, которые представляют непосредственную угрозу для здоровья человека:
- А) опасные ксенобиотики;
 - Б) неопасные ксенобиотики;
 - В) витамины;
 - Г) нет правильного ответа.

55. Проблема большинства опасных веществ, изделий и препаратов состоит в том, что...
- А) в течение длительного времени опасность существует на незначительном уровне;
 - Б) они приводят к мгновенной смерти;
 - В) они вызывают аллергию;
 - Г) нет правильного ответа.
56. К основным группам ксенобиотиков, с которыми сталкивается человек, относятся:
- А) инфекционного происхождения;
 - Б) неинфекционного происхождения;
 - В) пищевые
 - Г) А+Б+В
57. В качестве чего соединения тяжелых металлов используют при получении полимерных материалов?
- А) стабилизаторов и ингибиторов;
 - Б) катализаторов и ингибиторов;
 - В) стабилизаторов и катализаторов;
 - Г) нет правильного ответа.
58. Высокое содержание остатков цистеина в металлотионеине обеспечивает его высокое сродство к...
- А) ионам двухвалентных металлов: Cd^{2+} , Cu^{2+} , Hg^{2+} , Zn^{2+} ;
 - Б) ионам одновалентных металлов: Ag^+ , Na^+ , K^+ ,
 - В) нет правильного ответа;
 - Г) А+Б
59. Какой оксид металла содержит пудра?
- А) оксид алюминия;
 - Б) оксид магния;
 - Б) оксид цинка;
 - Г) оксид кадмия.
60. Летучие органические соединения представляют серьезную опасность для здоровья, так как...
- А) вступают во взаимодействие с химическими соединениями, присутствующими в организме;
 - Б) действуют на слизистые оболочки органов и тканей;
 - В) нет правильного ответа
 - Г) А+Б
61. На какую систему оказывает отрицательное действие хлорбензол?
- А) на пищеварительную;
 - Б) на половую;
 - В) на нервную;
 - Г) на выделительную.
62. Какие из перечисленных болезней вызывают полициклические ароматические углеводороды(ПАУ): 1-рак, 2-дерматиты, 3- бронхиты, 4- СПИД, 5- гепатиты.
- А) 1, 2, 3, 4, 5.
 - Б) 1, 2, 3.
 - В) 1, 2.
 - Г) только 1.
63. В чем проявляется отрицательное действие компонентов табачного дыма?
- А) ни в чем;
 - Б) они поражают просветы легочных альвеол;
 - В) поражают ЦНС;
 - Г) приводят к мгновенной смерти.

1. Какой путь поступления водорастворимых компонентов переваривания пищи, в т. ч. и ксенобиотиков во внутреннюю среду организма:
 - а) печёночная портальная система
 - б) печень
 - в) поджелудочная
 - г) кровь
2. Какой путь поступления жирорастворимых компонентов переваривания пищи во внутреннюю среду организма:
 - а) кровь
 - б) лимфатические сосуды
 - в) печень
3. Факторы, снижающие усвоение минеральных веществ:
 - а) щавельная кислота
 - б) фитин
 - в) тирамин
 - г) серотонин
4. Какой яд пептидной природы наиболее токсичен:
 - а) рицин
 - б) холерный токсин
 - в) α -аманитин
 - г) синильная кислота
5. Какие вещества включают прямые пищевые добавки:
 - а) антиоксиданты
 - б) витамины
 - в) свинец
 - г) стабилизаторы
6. Какие группы относятся к пищевым загрязнителям:
 - а) афлотоксины
 - б) пестициды
 - в) эмульгаторы
 - г) диоксины
7. В каких пищевых продуктах содержится Витамин А:
 - а) морковь
 - б) яйца
 - в) печень
 - г) перец
8. Какие витамины относятся к водорастворимым:
 - а) Витамин Е
 - б) Пиридоксин
 - в) Витамин С
 - г) Витамин А
9. Какие побочные эффекты проявляются при применении никотиновой кислоты:
 - а) покраснение кожных покровов
 - б) головокружение
 - в) приливы к голове
 - г) зуд
10. Какие заболевания развиваются при недостатке селена в организме:
 - а) выпадение волос
 - б) эндемический зоб
 - в) гипертония
 - г) атеросклероз
11. Ксенобиотики, используемые для улучшения физико-химических свойств пищи:

- а) сахарин
 - б) пищевые красители
 - в) контоминанты
 - г) консерванты
12. К антиоксидантным пищевым добавкам относят:
- а) аскорбиновую кислоту
 - б) токоферолы
 - в) минералы
 - г) эмульгаторы
13. Что относят к антимикробным агентам:
- а) диоксид серы
 - б) нитриты
 - в) сульфиты
 - г) нитрозамины
14. Какое поступление пестицидов является наиболее опасным и скрытым:
- а) через воздух
 - б) воду
 - в) пищу
 - г) при прямом контакте
15. Пищевые контаминанты включают:
- а) минералы и тяжёлые металлы
 - б) пестициды
 - в) диоксины
 - г) медь
16. Какие металлы относятся к тяжёлым:
- а) ртуть
 - б) кадмий
 - в) цинк
 - г) железо
17. Пестициды подразделяются на:
- а) фунгициды
 - б) гербициды
 - в) инсектициды
 - г) родентициды
18. К природным токсинам относят:
- а) авитамины
 - б) фенолы
 - в) растительные белки
 - г) оксалаты
19. Какие пищевые продукты могут вызвать немедленную аллергию у детей:
- а) яйца
 - б) бананы
 - в) цыплята
 - г) картофель
20. Основные симптомы при пищевой аллергии:
- а) Атопическая экзема
 - б) астма
 - в) риниты
 - г) ларингит
21. Оксалаты в растениях представлены в виде:
- а) калиевых солей
 - б) натриевых солей

- в) кальциевых солей
г) фосфорных солей
22. Афлотоксины разрушаются:
а) под действием солнечного света
б) УФ-облучение
в) под действием температуры
г) под действием холода
23. Серотонин фруктов и овощей – это...
а) алкалоиды
б) биогенные амины
в) этанол
г) яды пептидной природы.
24. Морфин из сока головок мака, кофеин, теобромин – это...
а) пищевые добавки
б) этанол
в) витамины
г) алкалоиды.
25. Аскорбатоксидаза из овощей – это...
а) витамины
б) яды пептидной природы
в) антивитамин аскорбиновой кислоты
г) пищевые добавки
26. Лимарин белой фасоли, амигдалин косточковых – это...
а) цианогенные гликозиды
б) витамины
в) пищевые добавки
г) лектины
27. При хранении картофеля на свету образуется:
а) кофеин
б) серотонин
в) солонин
г) лимарин
28. Пищевые добавки - это...
а) нарушение нормальных биохимических процессов образования Е
б) непрямые добавки к пище
в) природные или синтетические химические вещества, добавляемые к пище
г) алкалоиды
29. Сахарин ...
а) в 5 раз слаще фруктозы
б) в 2 раза слаще сахарозы
в) в 5000 раз слаще фруктозы
г) в 300- 500 раз слаще сахарозы
30. Аспартам- это...
а) заменитель сахара
б) консервант
в) витамин
г) яд пептидной природы
31. Пищевым красителям относят:
а) кофеин и серотонин
б) паприка, шафран, кармин
в) сахарин
г) аспартам и паприка

32. К антиоксидантным пищевым добавкам относятся:

- а) сахарин и аспартам
- б) серотонин, тирамин и гистамин
- в) паприка и кармин
- г) аскорбиновая кислота и токоферолы

33. Фунгициды, гербициды - это...

- а) соли
- б) витамины
- в) пестициды
- г) щёлочи

34. Оксалаты содержатся в...

- а) цитрусовых
- б) молоке
- в) овощах
- г) мясе

35. Проникновение алюминия в пищу и его растворимость возрастает...

- а) в щелочной среде
- б) в кислотной среде
- в) в нейтральной среде
- г) в щелочной или кислотной среде

Составитель:

старший преподаватель кафедры анатомии и физиологии

А.Н. Дударев

5.2. Экзаменационные материалы для проверки практических навыков по дисциплине «Ксенобиология» для студентов ДФО и ЗФО

Проверка практических навыков проводится в виде контрольной работы (2 варианта по 8 заданий)

Вариант 1

Задание 1. Провести качественную реакцию на ксенобиотики с помощью лакмуса.

Задание 2. Поставьте диагноз на основании следующих симптомов – куриная слепота, конъюнктивиты, бледность и сухость кожи и т.д.

Задание 3. Поставьте диагноз на основании следующих симптомов – цинга, кровоточивость десен.

Задание 4. Поставьте диагноз – недостаток, какого ксенобиотика вызывает в организме следующие изменения: нарушение структуры и функции половых органов мужчин и женщин, мышечная слабость и дистрофия.

Задание 5. В некоторой экосистеме обитают 40 травоядных животных со средней массой тела 80 кг. В одном кг их тела содержится 1500 ккал энергии. Рассчитайте массу (в г) ксенобиотиков растений, поедаемых животными, если известно, что в 1 кг растительной пищи содержится 1500 ккал и 20 г ксенобиотиков. Переход энергии по правилу Линдемана.

Задание 6. Чистая первичная продукция всех продуцентов в экосистеме за единицу времени составляет 120 т. 1 кг фитомассы содержит 700 ккал энергии. Рассчитайте максимальное количество ксенобиотиков содержащихся в хищниках первого порядка, которые могут прокормиться в данной экосистеме, если их средний прирост массы тела за этот период составляет 5 кг, а в 100 г их тела содержится 600 ккал энергии и 30 г ксенобиотиков. Переход энергии с одного уровня на другой по правилу Линдемана.

Задание 7. Человек массой 70 кг в течение суток питается исключительно крольчатчиной и потребляет с ней 80 ккал энергии и 10 г ксенобиотиков на 1 кг массы тела. Пищей для кроликов служит только морковь. Содержание сухого вещества в моркови составляет 20%, сухое вещество на 70% состоит из углеводов. При окислении 1 г углеводов в организме освобождается 4 ккал энергии. Сколько (кг) сырой моркови надо скормить кроликам, чтобы получить необходимое количество крольчатчины для питания. Доза поглащенных ксенобиотиков не должна превысить 250 г. Переход энергии с одного уровня на другой по правилу Линдемана.

Задание 8. Перед трансляцией во фрагменте иРНК под действием ксенобиотиков произошла делеция нуклеотидов ГЦГ после второго кодона, включая стартовый кодон. После мутации фрагмент приобрел следующий вид: АУГГГАУУА. Запишите последовательность нуклеотидов цепи ДНК, кодирующей исходный фрагмент иРНК.

Вариант 2

Задание 1. Провести качественную реакцию для денатурации белков.

Задание 2. Поставьте диагноз – недостаток, какого ксенобиотика вызывает в организме следующие изменения: у детей развивается рахит, у взрослых – остеопороз.

Задание 3. Поставьте диагноз на основании следующих симптомов – болезнь бери-бери, быстрая утомляемость, потеря аппетита.

Задание 4. Поставьте диагноз – недостаток, какого ксенобиотика вызывает в организме следующие изменения: атеросклероз, тромбоз коронарных сосудов, нарушение функции половых желез.

Задание 5. В некоторой экосистеме обитают 60 травоядных животных со средней массой 50 кг. В 100 г их тела содержится 150 ккал энергии. Рассчитайте массу (в г) ксенобиотиков в растениях, поедаемых животными, если известно, что в 1 кг растительной пищи содержится 3000 ккал и 25 г ксенобиотиков. Переход энергии с одного уровня на другой по правилу Линдемана. Ответ запишите в виде целого числа.

Задание 6. Чистая первичная продукция всех продуцентов в экосистеме за единицу времени составляет 150 т. Один кг фитомассы содержит 600 ккал энергии. Рассчитайте максимальное количество ксенобиотиков в хищниках первого порядка, которые могут прокормиться в данной экосистеме, если их средний прирост массы тела за этот промежуток времени составляет 5 кг, а в 100 г их тела содержится 500 ккал энергии и 25 г ксенобиотиков. Переход энергии с одного уровня на другой по правилу Линдемана.

Задание 7. Плотность популяции сорок составляет 80 особей/га. За период размножения (один раз в году) из одной кладки яиц в среднем выживают 1,2 птенца. В популяции равное число самок и самцов. Смертность постоянна, в среднем за год под воздействием ксенобиотиков погибает 20% взрослых особей (старше года). Определите, какой будет плотность популяции сорок (особей/га) через год. 1) 82 особи/га; 2) 94 особи/га; 3) 112 особей/га; 4) 134 особи/га

Задание 8. Перед трансляцией в концевом фрагменте иРНК под действием ксенобиотиков произошла делеция нуклеотидов ГЦГ перед последним кодон ом, не включая терминирующий кодон. После мутации фрагмент приобрел следующий вид: ГГГАУУУГА. Запишите последовательность нуклеотидов цепи ДНК, кодирующей исходный фрагмент иРНК.

Составитель:

старший преподаватель кафедры анатомии и физиологии

А.Н. Дударев

5.3. Вопросы к экзамену для студентов

1. Основные проблемы и задачи ксенобиологии.
2. Связь ксенобиологии с другими науками. Объекты ксенобиологии.
3. Ксенобиотики и их виды.
4. Основные типы глобального химического загрязнения и их характеристика.
5. Фармакодинамика ксенобиотиков.
6. Ксенобиотики - регуляторы активности ферментов.
7. Трансмембранный перенос ксенобиотиков. Биоэнергетика и ксенобиотики.
8. Ксенобиотики способные аккумулироваться в живых организмах.
9. Основные этапы трансформации ксенобиотиков в экосистемах.
10. Причины опасности сублетальных (малых) доз ксенобиотиков.
11. Биологическая активность и ее характеристика.
12. Антибиотики - ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот и белков.
13. Роль ксенобиотиков в опухолевой трансформации клеток.
14. Типы гибели клеток. Активаторы и ингибиторы апоптоза.
15. Признаки некроза и апоптоза.
16. Ксенобиотики - направленные регуляторы гибели клеток.
17. Механизмы регуляции метаболизма: изменение активности ферментов, изменение количества фермента в клетке; изменение комплекса функций мембран.
18. Загрязнение и его виды, загрязняющие агенты.
19. Фармакокинетика ксенобиотиков.
20. Факторы, влияющие на концентрацию ксенобиотиков в организме описываемые LADME-системой.
21. Антиалиментарные факторы питания.
22. Рекомендации по безопасности питания.
23. Пищевые добавки и их характеристика (подсластители, красители, консерванты, антиоксидантные пищевые добавки, антимикробные агенты, пищевые загрязнители).
24. Химические компоненты пищи (витамины, минералы).
25. Генетически модифицированные продукты питания.
26. Биологически активные добавки к пище.
27. Уровень загрязнения продуктов питания радиоактивными ксенобиотиками.
28. Значение питания в профилактике и лечении радиационных поражений.
29. Препараты бытовой химии. Летучие органические соединения.
30. Формальдегид. Продукты сгорания: полициклические ароматические углеводороды, фенантрен. Механизм действия на здоровье человека.
31. Асбест. Пыль производственная и домашняя.
32. Критерии выбора тест-объекта.
33. Ксенобиотики и их классификация по степени токсичности.
34. Источники наибольшей токсичности для организма.
35. Токсикологическая характеристика и классификация ядовитых животных.
36. Токсикологическая характеристика ядовитых растений и грибов.
37. Токсикологическая характеристика ядовитых бактерий и вирусов.
38. Основные пути поступления ксенобиотиков в организм.
39. Общая картина превращения ксенобиотиков в высших организмах.
40. Биотрансформация и её значение.

41. Факторы, влияющие на биотрансформацию ксенобиотиков.
42. Правила GLP и GCP - западные критерии фармакологической активности ксенобиотиков и безопасности их воздействия на человека.
43. Толерантность. Интоксикация.
44. Система иммунитета организма и ксенобиотики.
45. Этапы иммунного ответа организма на ксенобиотики.
46. Факторы, влияющие на накопление ксенобиотиков в экосистемах.
47. Основные пищевые цепи миграции ксенобиотиков.
48. Адсорбция ксенобиотиков и её характеристики.
49. Воздействие радиоактивных ксенобиотиков на организм человека.
50. Опасные вещества в быту.
51. Лечебно-профилактические мероприятия при агрессии ксенобиотиков.
52. Допинги. Их виды, механизмы воздействия.
53. Полезные ксенобиотики и их характеристика.
54. Воздействие гормоноподобных ксенобиотиков на животных и человека.
55. Аллергия на ксенобиотики и её виды.
56. Механизмы повреждения клеток печени.

Составитель: старший преподаватель кафедры

А.Н. Дударев

5.4. Темы контрольных работ по дисциплине «Ксенобиология»

Контрольная работа включает 5 заданий (по последней цифре в зачетке).

1. Основные типы глобального химического загрязнения и их характеристика.
2. Фармакодинамика ксенобиотиков.
3. Основные этапы трансформации ксенобиотиков в экосистемах.
4. Роль ксенобиотиков в опухолевой трансформации клеток.
5. Типы гибели клеток. Активаторы и ингибиторы апоптоза.
6. Загрязнение и его виды, загрязняющие агенты.
7. Фармакокинетика ксенобиотиков.
8. Факторы, влияющие на концентрацию ксенобиотиков в организме описываемые LADME-системой.
9. Пищевые добавки и их характеристика (подсластители, красители, консерванты, антиоксидантные добавки, антимикробные агенты, пищевые контоминанты).
10. Генетически модифицированные продукты питания.
11. Загрязнение продуктов питания радиоактивными ксенобиотиками.
12. Препараты бытовой химии. Летучие органические соединения.
13. Формальдегид. Продукты сгорания: полициклические ароматические углеводороды, фенантрен. Механизм действия на здоровье человека.
14. Ксенобиотики и их классификация по степени токсичности.
15. Основные пути поступления ксенобиотиков в организм.
16. Общая картина превращения ксенобиотиков в высших организмах.

17. Толерантность. Интоксикация. Факторы, влияющие на поступление ксенобиотиков.
18. Система иммунитета организма и ксенобиотики.
19. Этапы иммунного ответа организма на ксенобиотики.
20. Опасные вещества в быту.
21. Лечебно-профилактические мероприятия при агрессии ксенобиотиков.
22. Допинги. Их виды, механизмы воздействия.
23. Полезные ксенобиотики и их характеристика.
24. Воздействие гормоноподобных ксенобиотиков на животных и человека.
25. Основные пищевые цепи миграции ксенобиотиков.
26. Факторы, влияющие на накопление ксенобиотиков в экосистемах.
27. Правила GLP и GCP – западные критерии фармакологической активности ксенобиотиков и безопасности их воздействия на человека.
28. Критерии выбора тест-объекта.
29. Влияние гормоноподобных ксенобиотиков на животных.
30. Влияние гормоноподобных ксенобиотиков на человека.
31. Пестициды и их воздействие на организм.
32. Поставьте диагноз на основании следующих симптомов – куриная слепота, конъюнктивиты, бледность и сухость кожи и т.д.
33. Поставьте диагноз на основании следующих симптомов – цинга, кровоточивость десен.
34. Поставьте диагноз – недостаток, какого ксенобиотика вызывает в организме следующие изменения: нарушение структуры и функции половых органов мужчин и женщин, мышечная слабость и дистрофия.
35. В некоторой экосистеме обитают 40 травоядных животных со средней массой тела 80 кг. В одном кг их тела содержится 1500 ккал энергии. Рассчитайте массу (в г) ксенобиотиков растений, поедаемых животными, если известно, что в 1 кг растительной пищи содержится 1500 ккал и 20 г ксенобиотиков. Переход энергии с одного уровня на другой по правилу Линдемана.
36. Чистая первичная продукция всех продуцентов в экосистеме за единицу времени составляет 120 т. 1 кг фитомассы содержит 700 ккал энергии. Рассчитайте максимальное количество ксенобиотиков содержащихся в хищниках первого порядка, которые могут прокормиться в данной экосистеме, если их средний прирост массы тела за этот период составляет 5 кг, а в 100 г их тела содержится 600 ккал энергии и 30 г ксенобиотиков. Переход энергии с одного уровня на другой по правилу Линдемана.
37. В некоторой экосистеме обитают 60 травоядных животных со средней массой 50 кг. В 100 г их тела содержится 150 ккал энергии. Рассчитайте массу (в г) ксенобиотиков растений, поедаемых животными, если известно, что в 1 кг растительной пищи содержится 3000 ккал и 5 г ксенобиотиков. Переход энергии с одного уровня на другой по правилу Линдемана. Ответ запишите в виде целого числа.
38. Человек массой 70 кг в течение суток питается исключительно крольчатинной и потребляет с ней 80 ккал энергии и 10 г ксенобиотиков на 1 кг массы

- тела. Пищей для кроликов служит только морковь. Содержание сухого вещества в моркови составляет 20%, сухое вещество на 70% состоит из углеводов. При окислении 1 г углеводов в организме освобождается 4 ккал энергии. Сколько (кг) сырой моркови надо скормить кроликам, чтобы получить необходимое количество крольчатины для питания. Доза поглащенных ксенобиотиков не должна превысить 250 г. Переход энергии с одного уровня на другой по правилу Линдемана.
39. Перед трансляцией во фрагменте иРНК под действием ксенобиотиков произошла делеция нуклеотидов ГЦГ после второго кодона, включая стартовый кодон. После мутации фрагмент приобрел следующий вид: АУГГГАУ-УА. Запишите последовательность нуклеотидов цепи ДНК, кодирующей исходный фрагмент иРНК.
40. Поставьте диагноз – недостаток, какого ксенобиотика вызывает в организме следующие изменения: у детей развивается рахит, у взрослых – остеопороз.
41. Поставьте диагноз на основании следующих симптомов – болезнь бери-бери, быстрая утомляемость, потеря аппетита.
42. Поставьте диагноз – недостаток, какого ксенобиотика вызывает в организме следующие изменения: атеросклероз, тромбоз коронарных сосудов, нарушение функции половых желез.
43. В некоторой экосистеме обитают 60 травоядных животных со средней массой 50 кг. В 100 г их тела содержится 150 ккал энергии. Рассчитайте массу (в г) ксенобиотиков в растениях, поедаемых животными, если известно, что в 1 кг растительной пищи содержится 3000 ккал и 25 г ксенобиотиков. Переход энергии с одного уровня на другой по правилу Линдемана. Ответ запишите в виде целого числа.
44. Чистая первичная продукция всех продуцентов в экосистеме за единицу времени составляет 150 т. Один кг фитомассы содержит 600 ккал энергии. Рассчитайте максимальное количество ксенобиотиков в хищниках первого порядка, которые могут прокормиться в данной экосистеме, если их средний прирост массы тела за этот промежуток времени составляет 5 кг, а в 100 г их тела содержится 500 ккал энергии и 25 г ксенобиотиков. Переход энергии с одного уровня на другой по правилу Линдемана.
45. Плотность популяции сорок составляет 80 особей/га. За период размножения (один раз в году) из одной кладки яиц в среднем выживают 1,2 птенца. В популяции равное число самок и самцов. Смертность постоянна, в среднем за год под воздействием ксенобиотиков погибает 20% взрослых особей (старше года). Определите, какой будет плотность популяции сорок (особей/га) через год. 1) 82 особи/га; 2) 94 особи/га; 3) 112 особей/га; 4) 134 особи/га.
46. Перед трансляцией в концевом фрагменте иРНК под действием ксенобиотиков произошла делеция нуклеотидов ГЦГ перед последним кодоном, не включая терминирующий кодон. После мутации фрагмент приобрел следующий вид: ГГГАУУУГА. Запишите последовательность нуклеотидов цепи ДНК, кодирующей исходный фрагмент иРНК.
47. Пример построения лабораторного занятия по ксенобиологии.

48. Модульное построение лабораторного занятия по ксенобиологии.
49. Способы аккумуляции ксенобиотиков в живых организмах.
50. Свободнорадикальное окисление в ксенобиологии.

Составитель: старший преподаватель кафедры

А.Н. Дударев

5.5 Задания для самостоятельной работы студентов.

Теоретическая часть (темы рефератов):

1. Основные типы глобального химического загрязнения и их характеристика.
2. Фармакодинамика ксенобиотиков.
3. Роль ксенобиотиков в опухолевой трансформации клеток.
4. Типы гибели клеток. Активаторы и ингибиторы апоптоза.
5. Загрязнение и его виды, загрязняющие агенты.
6. Фармакокинетика ксенобиотиков.
7. Факторы, влияющие на концентрацию ксенобиотиков в организме описываемые LADME-системой.
8. Пищевые добавки и их характеристика (подсластители, красители, консерванты, антиоксидантные добавки, антимикробные агенты, пищевые контаминанты).
9. Генетически модифицированные продукты питания.
10. Формальдегид. Продукты сгорания: полициклические ароматические углеводороды, фенантрен. Механизм действия на здоровье человека.
11. Ксенобиотики и их классификация по степени токсичности.
12. Толерантность. Интоксикация. Факторы, влияющие на поступление ксенобиотиков.
13. Система иммунитета организма и ксенобиотики.
14. Опасные вещества в быту.
15. Лечебно-профилактические мероприятия при агрессии ксенобиотиков.
16. Допинги. Их виды, механизмы воздействия.
17. Полезные ксенобиотики и их характеристика.
18. Воздействие гормоноподобных ксенобиотиков на животных и человека.
19. Основные пищевые цепи миграции ксенобиотиков.
20. Факторы, влияющие на накопление ксенобиотиков в экосистемах.
21. Правила GLP и GCP - западные критерии фармакологической активности ксенобиотиков и безопасности их воздействия на человека.

Практическая часть (лаб. занятия):

1. Методы анализа ксенобиотиков в природной среде и биологических объектах.
2. Влияние ксенобиотиков на физико-химические свойства протоплазмы
3. Идентификация и классификация ксенобиотиков по цветным химическим реакциям.
4. Стресс реакции на ксенобиотики. Тестирование уровня стресс реакций.

6. МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДИСЦИПЛИНЫ

Для обеспечения данной дисциплины необходимы:

- Оборудованная аудитория;
- химическая посуда и реактивы;
- технические средства обучения и мультимедиа;
- видеофильмы и презентации;
- справочный материал;
- таблицы;
- методические рекомендации к лабораторным занятиям.

Репозиторий ВГУ

7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные тенденции развития ксенобиологии

Основным фактором, определяющим темпы и объемы 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. Согласно существующему положению, каждое из внедряемых химических соединений должно пройти токсикологическое испытание. Полученная информация дает представление о величине среднесмертельной дозы (ЛД 50) и степени токсичности вещества, характере 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.

Перечень органов животных для гистологического исследования при оценке действия ксенобиотиков: головной мозг, сердце, печень, почки, легкие, тимус, селезенка, надпочечники, желудок, кишечник, мочевой пузырь, поджелудочная железа, костный мозг, щитовидная железа, лимфатические узлы, а также область введения ксенобиотика. Для оценки специфического действия ксенобиотиков исследуют определенные органы и их функции (зрение, слух, 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.

8. УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДИСЦИПЛИНЫ

перечень основной литературы

1. Головенко Н.Я., Карасёва Т.Л. Сравнительная биохимия чужеродных соединений. Киев: Наук. Думка, 1983г. -179с.
2. Остроумов С.А. Введение в биохимическую экологию. – М., 2003. – 410 с.
3. Чиркин А.А., Прищепа И.М., Дударев А.Н. Основы ксенобиологии. Витебск: Изд-во ВГУ им. П.М. Машерова, 2004г. - 165с.
4. Юрин В.М. Основы ксенобиологии. Минск, ООО «Новое знание», 2002г.- 267с.

перечень дополнительной литературы

1. Василенко Ю.К. Биохимические основы фармации. Метаболизм лекарств. Учебное пособие. Пятигорск: «ПГФА», 2001. - 83 с.
2. Глик Б., Пастернак Дж. Молекулярная биотехнология. Принципы и применение. – М., 2002. – 589 с.
3. Гуськова Т.А. Токсикология лекарственных средств, Москва: изд. Дом «Русский врач».- 2003.-154с.
4. Доценко Э.А., Прищепа И.М. Иммунология для неиммунолога. Витебск: Изд-во ВГУ им. П.М. Машерова, 2000г. - 87с.
5. Дударев А.Н. Элиминация ксенобиотиков домашней пыли // Материалы II Международной научной конференции «Ксенобиотики и живые системы». - Минск: БГУ, 2003. - С.84-88.
6. Еропкин М.Ю., Еропкина Е.М. Культура клеток как модельная система исследования цитотоксичности и скрининга цитопротекторных препаратов. Санкт-Петербург: МОРС АР АВ.- 2003.- 240с.
7. Корте Ф., Бахадир М. и др. Экологическая химия. М.: Мир, 1997.
8. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. – М.: Медицина, 1994. – 212 с.
9. Нечаев А.П. (ред.) Пищевая химия. – СПб., 2003. – 640 с.
- 10.Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: «ИИА Ремедиум»,2000. - 398 с.
- 11.Суханова Г.А., Серебров В.Ю. Биохимия клетки. Томск: «Чародей», 2000.- 184 с.
- 12.Юрин В.М., Кудряшов А.П. Ксенофитофизиология. Мн.: Изд-во БГУ, 1999г.-86с.