

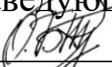
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ П.М. МАШЕРОВА»

Факультет химико-биологических и географических наук

Кафедра химии и естественнонаучного образования

СОГЛАСОВАНО

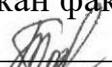
Заведующий кафедрой

 О.М. Балаева-Тихомирова

01.02.2019

СОГЛАСОВАНО

Декан факультета

 Т.А. Толкачёва

01.02.2019

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС
ПО УЧЕБНОЙ ДИСЦИПЛИНЕ

КСЕНОБИОЛОГИЯ

для специальностей:

1-31 01 01 Биология (НПД)

1-33 01 01 Биоэкология

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

Рассмотрено и утверждено

на заседании научно-методического совета 27.02.2019, протокол № 3

УДК 577.1(075.8)

ББК 28.072я73

Д81

Печатается по решению научно-методического совета учреждения образования «Витебский государственный университет имени П.М. Машерова». Протокол № 4 от 18.02.2021.

Авторы: старший преподаватель кафедры химии и естественнонаучного образования ВГУ имени П.М. Машерова **А.Н. Дударев**; профессор кафедры химии и естественнонаучного образования ВГУ имени П.М. Машерова, доктор биологических наук, профессор **А.А. Чиркин**; заместитель директора ВФ УО ФПБ «Международный университет “МИТСО”», доктор биологических наук, профессор **И.М. Прищепа**

Рецензенты:

кафедра химии УО «ВГАВМ»;

профессор кафедры химии УО «ВГАВМ», доктор биологических наук,

профессор *В.М. Холод*

Дударев, А.Н.

Д81

Ксенобиология для специальностей: 1-31 01 01 Биология (НПД), 1-33 01 01 Биоэкология : учебно-методический комплекс по учебной дисциплине / А.Н. Дударев, А.А. Чиркин, И.М. Прищепа. – Витебск : ВГУ имени П.М. Машерова, 2021. – 264 с.

ISBN 978-985-517-801-0.

Учебно-методический комплекс предназначен для студентов очной и заочной форм получения образования факультета химико-биологических и географических наук. В нем описаны изменения функций живых организмов в зависимости от воздействия чужеродных факторов окружающей среды. Дана характеристика типам повреждения клеток, а также раскрыты механизмы регуляции метаболизма, рассматриваются пути поступления, биотрансформации, распределения и выведения ксенобиотиков.

УДК 577.1(075.8)

ББК 28.072я73

ISBN 978-985-517-801-0

© Дударев А.Н., Чиркин А.А., Прищепа И.М., 2021

© ВГУ имени П.М. Машерова, 2021

СОДЕРЖАНИЕ

ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА	4
ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ РАЗДЕЛ УМК «КСЕНОБИОЛОГИЯ»	7
Лекция 1 Введение в ксенобиологию.....	7
Лекция 2 Обмен веществ с позиции ксенобиологии (молекулярная ксенобиология).....	15
Лекция 3 Ксенодинамика. Мишени для действия ксенобиотиков.....	34
Лекция 4 Биотрансформация органических и неорганических ксенобиотиков.....	43
Лекция 5 Общий адаптационный синдром в ксенобиологии.....	56
Лекция 6 Метаболизм ксенобиотиков.....	68
Лекция 7 Алиментарная ксенобиология.....	82
Лекция 8 Общая характеристика загрязнения биосферы ксенобиотиками.....	102
Лекция 9 Метаболическая терапия.....	116
Лекция 10 Природные ксенобиотики и их влияние на организм человека.....	128
Лекция 11 Ксенобиотики в повседневной жизни.....	140
Лекция 12 Иммуитет организма и ксенобиотики.....	153
Лекция 13 Ксенобиология XXI века.....	163
ПРАКТИЧЕСКИЙ РАЗДЕЛ УМК «КСЕНОБИОЛОГИЯ»	167
Лабораторные занятия.....	167
РАЗДЕЛ КОНТРОЛЯ ЗНАНИЙ УМК «КСЕНОБИОЛОГИЯ»	179
Тестовые задания.....	179
Задания для трехуровневой контролируемой самостоятельной работы студентов.....	241
Вопросы к экзамену.....	243
ИНФОРМАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКИЙ РАЗДЕЛ УМК «КСЕНОБИОЛОГИЯ»	245
Содержание дисциплины.....	245
Методические рекомендации и критерии оценки форм контроля.....	249
Список рекомендованной литературы.....	262

ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА

Ксенобиология – бурно развивающаяся область биологии, которая является междисциплинарной наукой. Она играет существенную роль в формировании мировоззрения современного биолога. Учебная дисциплина «Ксенобиология» относится к государственному компоненту цикла специальных дисциплин учебных планов для специальностей 1-31 01 01 Биология (по направлениям) и 1-33 01 01 Биоэкология.

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

Задачи изучения дисциплины:

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

В задачи дисциплины входит изучение структурных и функциональных свойств основных классов чужеродных веществ, механизмов регуляции их поступления, выведения, распространения, превращения, вызываемых ими биологической реакции, а также систем биологического тестирования и их использования в экологическом мониторинге.

2. Место учебной дисциплины в системе подготовки специалиста с высшим образованием соответствующего профиля, связи с другими учебными дисциплинами.

Преподавание ксенобиологии опирается не только на изучении биологических курсов, но и на использовании достижений таких наук как химия, физика и др. В процессе изучения учебной дисциплины студенты получают представления о механизмах поступления, биотрансформации, распределения, биоконцентрации ксенобиотиков и характере вызываемых чужеродными организмом соединениями биологических реакций на разных уровнях организации живых систем. Значительное внимание уделяется также и изучению скрининга ксенобиотиков на их биологические активности. При чтении курса освещается и ряд вопросов прикладного характера, касающихся разработки основ различного рода мониторинга. Для более глубокого усвоения материала

предусматривается сбалансированное сочетание теоретического курса и лабораторных занятий по отдельным разделам.

Программа курса составлена с учетом междисциплинарных связей и программ по смежным курсам химического и биологического профиля («Биохимия», «Биофизика», «Генетика», «Физиология человека и животных» «Иммунология» и др.).

3. Требования к усвоению учебной дисциплины.

Овладение материалом программы по ксенобиологии является основой для повышения качества профессиональной подготовки специалистов биологов и биоэкологов.

В результате изучения дисциплины обучаемый 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 в современных условиях, в частности при развитии нанотехнологий и биотехнологий;

В результате изучения дисциплины обучаемый должен уметь:

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

В результате изучения дисциплины обучаемый должен владеть:

- простейшими умениями защитить свой организм от воздействия ксенобиотиков;
- современными технологиями организации учебного процесса;
- методами качественного и количественного анализа ксенобиотиков.
- основными приемами проведения скрининга ксенобиотиков;
- методами оценки биологической активности и безопасности ксенобиотиков;
- подходами установления связей «структура – активность» ксенобиотиков.

В результате изучения дисциплины обучаемый должен быть компетентным: в применении знаний и умений в области ксенобиологии в целях

решения проблем метаболизма чужеродных соединений на уровне отдельного организма и экосистемы.

Освоение образовательных программ по специальностям Биология (НПД по направлениям) и Биоэкология должно обеспечить формирование следующих групп компетенций:

- ✓ академических компетенций, включающих знания и умения по изученным учебным дисциплинам, умение учиться;
- ✓ социально-личностных компетенций, включающих культурно-ценностные ориентации, знание идеологических, нравственных ценностей общества и государства и умение следовать им;
- ✓ профессиональных компетенций, включающих способность решать задачи, разрабатывать планы и обеспечивать их выполнение в избранной сфере профессиональной деятельности.

4. Общее количество часов и количество аудиторных часов, отводимое на изучение учебной дисциплины.

В соответствии с учебными планами УВО очной формы получения образования программа рассчитана на 148 часов, из них аудиторных 46 часов. Распределение по видам занятий: лекции – 24 часа, лабораторные занятия – 16 часов, аудиторный контроль управляемой самостоятельной работы – 6 часов. Преподавание учебной дисциплины для студентов специальностей 1-31 01 01 Биология (научно-педагогическая деятельность) и 1-33 01 01 Биоэкология осуществляется на протяжении одного семестра, на 4 курсе в 7-м семестре. Форма текущей аттестации тестовые задания, письменный и устный опросы. Форма итогового контроля – экзамен.

В соответствии с учебными планами заочной формы получения образования программа рассчитана на 148 часов, из них аудиторных 14 часов. Распределение по видам занятий: лекции – 6 часов, лабораторные занятия – 8 часов. Преподавание учебной дисциплины для студентов специальностей 1-33 01 01 Биоэкология осуществляется на 4 курсе в 7-м семестре.

Форма текущей аттестации тестовые задания, письменный и устный опросы. Форма итогового контроля – экзамен.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ РАЗДЕЛ УМК «КСЕНОБИОЛОГИЯ»

ЛЕКЦИЯ 1 ВВЕДЕНИЕ В КСЕНОБИОЛОГИЮ

- 1.1 Загрязнение окружающей среды и человек.
- 1.2 Основные представления о биологической активности ксенобиотиков.
- 1.3 Понятие о токсическом действии ксенобиотиков. Приёмы классификации.

1.1 Загрязнение окружающей среды и человек

Загрязнением в узком смысле слова считается привнесение в какую-либо среду новых, не характерных для нее биологических, химических, физических агентов или превышение естественного среднесуточного уровня этих агентов в среде (рисунок 1.1).

С экологических позиций те или иные компоненты вносятся не просто в атмосферный воздух, воду 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 ксенобиотики тоже 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, которое находится в составе воздуха, почвы и воды. 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. Соединения, которые находятся в отходах производств, могут



Рисунок 1.1 – Введение в ксенобиологию

https://yadi.sk/i/0oy16gaXV7_mOw

распространяться на значительные расстояния. Многие из них химически активны и способны взаимодействовать с молекулами, входящими в состав тканей живого организма, или энергично окисляться на воздухе. Такие вещества могут оказаться ядами. Привнесение в экосистему и размножение в ней чуждых видов организмов относят к биологическому загрязнению. Например, загрязнение микроорганизмами называют бактериологическим или микробиологическим.

Отдельные заболевания приобретают особое значение, становясь фактором отбора, если их частота нарастает вместе с ростом загрязнения. Установлено, что значительное давление неблагоприятных факторов окружающей среды способно постепенно изменять генотип организмов в последовательности поколений, при этом создавая необычные варианты генотипа. Загрязнения, отрицательно влияющие на ДНК половых клеток (гамет) или зиготы вызывают генетические изменения, передающиеся потомкам. Повреждения генетического аппарата соматических клеток могут вызывать заболевания, но по наследству они не передаются. Так, в регионах широкого распространения малярии возникли и наследуются генетические дефекты глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов. Люди с таким дефектом менее предрасположены 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 в ряде случаев оказались наиболее устойчивыми к воздействию окружающей среды. Этот факт объясняют тем, что в результате генетико-демографических процессов у населения, проживающего на более загрязненной территории, увеличился диапазон адаптивной нормы, то есть можно говорить о процессе приспособления к условиям окружающей среды. Таким образом, можно прийти к заключению, 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 способам их предотвращения уделяется значительное внимание.

Человечество столкнулось с трудно решаемой проблемой нарастающего загрязнения внешней и внутренней среды человека. Ежегодное увеличение количества транспортных, промышленных, сельскохозяйственных и коммунально-бытовых выбросов ведет к тому, что с ними в окружающую среду попадает огромное количество химических соединений. В зависимости от свойств и условий среды химические вещества транспортируются, трансформируются, взаимодействуют, разлагаются или

аккумулируются, если не будут утилизированы. Первичные токсичные элементы (ртуть, мышьяк, селен, хром), используемые в технологических процессах, и вторичные токсические соединения на основе серы, азота 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 животных и растений, 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 содействует стремительному 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.

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

1.2 Основные представления о биологической активности ксенобиотиков

Многообразие химических соединений в организме определяет возможность реакции практически с любым ксенобиотиком, в него попадающим. Механизм отклика живой материи на ксенобиотик состоит в том, что попадание в организм даже одной молекулы вызывает его ответную реакцию, тип и величина которой определяются свойствами ксенобиотика, его концентрацией и биологической мишенью.

Биологическая активность ксенобиотика – это способность ксенобиотика изменять функциональные возможности либо компонентов организма (*in vitro* или *in vivo*), либо живого организма в целом, либо сообщества организмов.

Химическое строение и биологическое действие ксенобиотиков разнообразны. Практически все ксенобиотики в организме человека, животных и растений подвергаются превращениям, которые происходят внезапно 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.

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 является одной 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 активно развивающейся отрасли ксенобиологии – ксенобиохимии. Ксенофизиология изучает процессы жизнедеятельности и функции живых организмов на всём протяжении их развития в условиях действия ксенобиотиков.

В настоящее время постановка задач в ксенобиологии продиктована, прежде всего, общими задачами химии, биологии и медицины. Особое значение для биологии имеют данные по метаболизму животных, растений и микроорганизмов которые играют немаловажную 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, участвующих 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 быстро развивающейся отраслью науки – биотехнологией.

Создание новых лекарственных препаратов и установление механизма их действия невозможно без всестороннего изучения их метаболизма,

что в конечном итоге предоставляет безопасность лечения и указывает на узкую связь ксенобиологии с медициной.

Ксенобиотики воздействуют на живой мир, и на человека, в частности, в самых различных сочетаниях не только друг с другом, но и с факторами окружающей среды. Поэтому многие из ксенобиотиков, вошедших в сегодняшнюю практику, могут представлять опасность.

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

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

1.3 Понятие о токсическом действии ксенобиотиков.

Приемы классификации

Негативное действие ксенобиотика на организм человека, животного или растения может реализовываться не только путем непосредственного влияния, но и в результате поступления его по пищевым цепям путем биоконцентрации. Многие из ксенобиотиков и поллютантов являются сильнодействующими ядовитыми веществами.

Несмотря на многовековую историю общей и клинической токсикологии, до настоящего времени отсутствует единое, общепринятое определение понятия яда, но, проанализировав существующие, можно сказать, что яды – это химические вещества экзогенного происхождения (природные и синтетические), которые после попадания в организм вызывают функциональные и структурные изменения, сопровождающиеся развитием характерных патологических состояний.

Яды и токсины – это, как правило, вещества высокой биологической активности и исключительной селективности, вызывающие отравления, поэтому тест на токсичность является обязательным для кормов, пищевых продуктов, всех лекарственных препаратов, парфюмерных и косметических средств, пестицидов и т. д.

Многие яды в минимальных дозах широко применяются в медицине. Наиболее известным примером являются алкалоиды (морфин, стрихнин, тубокурарин и др.), антибиотики, стероидные глюкозиды, пчелиный, змеиный яды и т. п.

Наиболее токсичным веществом является ботулинический токсин – белок из *Clostridium botulinum*; среди небелковых особо активны палитоксин и майтотоксин, а известный яд цианид натрия слабее этих токсинов в 10^5 – 10^9 раз.

Яды и токсины в целом делят на две группы: общие, основанные на каком-либо одном принципе оценки, и специальные, отображающие связь между отдельными физико-химическими или другими признаками веществ и проявлениями их токсичности (таблица 1.1).

Таблица 1.1 – Принципы классификации токсикантов

Общие	Специальные
По химическим свойствам (химическая)	По типу гипоксии (патофизиологическая)
По целям применения (практическая)	По механизму взаимодействия с ферментными системами (патохимическая)
По степени токсичности (гигиеническая)	По характеру биологического послед- ствия отравлений (биологическая)
По виду токсического действия (токсикологическая)	По степени канцерогенной, мутаген- ной и прочих видов активностей
По избирательной токсичности	

В зависимости от источника происхождения и практического применения токсические вещества (яды) делятся на группы:

1. промышленные яды, к которым относятся органические растворители (ацетон, дихлорэтан, тетрахлорметан и др.); вещества, используемые в качестве топлива (метан, пропан, бутан); красители (фреоны; анилин и его производные); химические реагенты, полупродукты органического синтеза и др.;
2. химические удобрения и средства защиты растений, в том числе пестициды, ориентированные на уничтожение вредных насекомых, сорных растений, грибов и т. д.;
3. лекарственные средства и полупродукты фармацевтической промышленности;

4. бытовые химикаты, применяемые в качестве инсектицидов, красителей, лаков, парфюмерно-косметических средств, пищевых добавок, антиоксидантов;
5. животные и растительные яды;
6. боевые отравляющие вещества.

Организм располагает несколькими механизмами выведения чужеродных 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, из-за недостаточной эффективности выделительных систем. В печени и ряде других органов имеются двухстадийные системы обезвреживания ксенобиотиков: вначале окисление ксенобиотиков с участием изоформ цитохрома P₄₅₀, а затем образование парных соединений с глюкуроновой кислотой и другими молекулами для повышения гидрофильности. Связанные гидрофильные ксенобиотики удаляются через почки, гидрофобные – переносятся в печень и выделяются с желчью.

Ферментативное разрушение ксенобиотиков осуществляется в крови и в разных органах, главным образом, в печени. Суть этой приспособительной реакции в том, что увеличивается выработка или индукция ферментов. При ферментативном разрушении действие ксенобиотиков уменьшается. Однако в ряде случаев при действии ферментов некоторые ксенобиотики превращаются в еще более токсичные соединения или приобретают новые, например, канцерогенные свойства.

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

Скоротечные компенсаторные реакции включаются обычно в начальном периоде. Они запускают часто 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 реакции: удаление в неизменном или в обновленном виде, иммунный ответ, разрушение, утилизация подходящих веществ.

Есть еще одна приспособительная реакция: толерантность, при которой биомишени становятся нечувствительными к длительному действию ксенобиотиков. Само слово толерантность (или переносимость) означает потерю чувствительности биомишени к определенной дозе ксенобиотика.

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 (например, при повторении лечебного курса или в производственных условиях), толерантность возникает еще быстрее, чем вначале.

Толерантность, которая начинается уже после однократного действия ксенобиотика, считается острой. 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 с давних времен. Так, по преданию, понтийский царь Митридат, остерегаясь быть отравленным, длительный период принимал ядовитые вещества в малых дозах, чтобы сформировать у себя нечувствительность к их действию.

При изучении курса «Ксенобиология» внимание уделяется темам: биологическая активность ксенобиотиков, взаимодействие ксенобиотиков с биологическими мембранами и т.д. На наш взгляд, большего внимания заслуживают темы: ксенобиотики и продукты питания, ксенобиотики и стресс, ксенобиотики и апоптоз, иммунные механизмы борьбы с ксенобиотиками и т.д.

Завершая введение в дисциплину, 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 факторы этой проблемы предлагаются вашему вниманию в данном учебно-методическом комплексе.

ЛЕКЦИЯ 2

ОБМЕН ВЕЩЕСТВ С ПОЗИЦИИ КСЕНОБИОЛОГИИ (МОЛЕКУЛЯРНАЯ КСЕНОБИОЛОГИЯ)

- 2.1 Взаимодействия организма и ксенобиотиков.
- 2.2 Ксенобиотики – регуляторы активности ферментов.
- 2.3 Структурно-функциональная организация мембран и ксенобиотики.
- 2.4 Связь между структурой и биологической активностью ксенобиотиков.
- 2.5 Биоэнергетика и ксенобиотики.
- 2.6 Антибиотики – ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот и белков.
- 2.7 Роль ксенобиотиков в опухолевой трансформации клеток.

2.1 Взаимодействия организма и ксенобиотиков

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 (рисунок 2.1).

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, гистогематического, 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

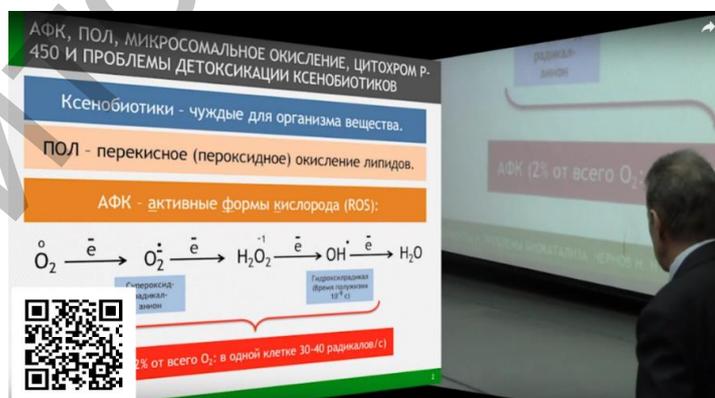


Рисунок 2.1 – Ксенобиотики. (Видео 1 час 11 мин)
<https://www.youtube.com/watch?v=Gg3BZ2gWhfY>

ему веществ. Последние могут обезвреживаться частично и в самих тканях. В конечном счете, чужеродные начала, приводя к лечебному эффекту, обычно оказывают на организм в той или иной степени и токсическое влияние. С другой стороны, может существовать и противоположный принцип воздействия на организм: влиять на ход физиологических процессов путем применения веществ, свойственных самому организму, в нормальных условиях, поступающих в него из внешней среды и являющихся для него жизненно необходимыми («биотическими») факторами. При определенных условиях применения они не вызывают реакции сопротивления защитного порядка. К числу таких продуктов относятся, в частности, витамины и микроэлементы.

Во взаимодействии организма и ксенобиотиков следует решить два вопроса:

- 1) как эти вещества действуют в состоянии физиологической нормы;
- 2) как эти вещества действуют в состоянии патологии.

Один из древнейших приемов воздействия на живой организм заключается в искусственном введении в него тех или иных активных веществ неорганического, растительного или животного происхождения. Они могут быть как сравнительно простые (соли тяжелых металлов), так и весьма сложные по химическому строению ксенобиотики (некоторые алкалоиды).

Указанные вещества, по мнению А.И. Венчикова, могут действовать на больной организм следующими 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. Сошественский, 1937). Ежи весьма устойчивы к действию змеиных ядов, кантаридина. На кроликов практически 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 *Mucormucedo* гибнет от раствора серно-кислой 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%. Жизнь без минеральных веществ не возможна, доказательством выступают, в частности опыты по бессолевому питанию 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 удлинится (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 загрязнениями окружающей среды, включая воду, воздух, почву, продукты питания. Кроме того, определенные области земной поверхности могут содержать повышенные количества тех или иных элементов. Известны биогеохимические провинции с повышенным содержанием молибдена (токсикозы животных), меди (экзотические атаксии), бериллия, стронция (бериллиевые, стронциевые рахиты), селена («щелочная болезнь»), никеля (заболевания глаз) и др. Наряду с явно отрицательным действием избытка микроэлементов существуют организмы, накапливающие значительные их количества без видимого для себя вреда. Таких организмов-концентраторов особенно много встречается среди растений, особенно морских. Например, ламинарии и фукусы содержат до 1% йода, асцидии – до 1% ванадия при перерасчете на сухую массу.

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

2.2 Ксенобиотики – регуляторы активности ферментов

Активаторы ферментов – это вещества:

- 1) формирующие активный центр фермента (Co^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} , Ca^{2+});
- 2) облегчающие образование фермент-субстратного комплекса (Mg^{2+});
- 3) восстанавливающие SH-группы (глутатион, цистеин, меркаптоэтанол);
- 4) стабилизирующие нативную структуру белка-фермента.

Активируют ферментативные реакции обычно катионы (в таблице Менделеева с 19 по 30). Анионы менее активны, хотя ионы хлора и анионы некоторых других галогенов могут активировать пепсин, амилазу, аденилатциклазу. Активаторами могут быть белки: апопротеин А-I (ЛХАТ), апопротеин С-II (ЛПЛ).

Ингибиторы ферментов – это соединения, которые, взаимодействуя с ферментом, препятствуют образованию нормального фермент-

субстратного комплекса, уменьшая тем самым скорость реакции или прекращая ее.

Ингибиторы делят на две группы:

1) неспецифические, вызывающие денатурацию белка-фермента (соли тяжелых металлов, кислоты, щелочи и др.). Их действие не связано с механизмами ферментативного катализа;

2) специфические, действие которых связано с механизмами ферментативного катализа.

По типу ингибирования различают необратимое и обратимое ингибирование. При необратимом ингибировании происходит непрерывная модификация молекул фермента, в результате чего фермент частично или полностью теряет свою активность.

Сюда относят ингибиторы, которые прочно и необратимо связывают функциональные группы активного центра или стойко изменяют валентность металла в активном центре:

1) ингибиторы металлосодержащих ферментов (HCN, KCN, CO, NaN₃) – 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 (рисунок 2.2).

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,



Рисунок 2.2 – Конкурентное ингибирование ферментов (Видео 6 минут 13 секунд)

<https://www.youtube.com/watch?v=0hO0ZdlfXPk>

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 вне области активного центра 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} (рисунок 2.3).

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.

2.3 Структурно-функциональная организация мембран и ксенобиотики

Мембраны – это высокоорганизованные структуры, ограничивающие внутреннее пространство клетки или ее отсеков, построенные из белков и липидов (рисунок 2.4).

Мембраны выполняют следующие функции:

1) отделяют клетки от окружающей среды. Обладают избирательной проницаемостью, содержат специфические транспортные системы.

Внутренние мембраны клеток ограничивают органеллы и формируют



Рисунок 2.3 – Неконкурентное ингибирование ферментов (видео 4 минуты 46 секунд)
<https://www.youtube.com/watch?v=TYsO7pVV-yk>

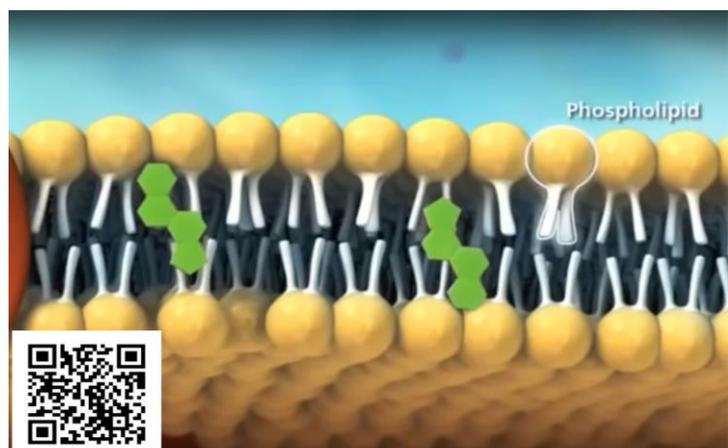


Рисунок 2.4 – Мембрана клетки. (Видео 27 мин 03 с)
<https://www.youtube.com/watch?v=eEVIPQLIs0U>

обособленные внутриклеточные отсеки – компартменты. Они обеспечивают функциональную специализацию клетки;

2) играют центральную роль в системе межклеточных взаимодействий. В них располагаются рецепторы, воспринимающие химические, физические и другие внешние сигналы. Некоторые мембраны сами способны генерировать сигнал (химический или электрический);

3) участвуют в процессах превращения энергии (фотосинтез, окислительное фосфорилирование).

Все мембраны обладают общими свойствами:

1) это плоская структура толщиной в 2–3 молекулы, образующая сплошную перегородку;

2) состоят из липидов и белков в соотношении от 1:4 до 4:1. Имеются также углеводы, связанные с липидами и белками;

3) липиды мембран – это относительно небольшие молекулы, имеющие гидрофобные и гидрофильные группы;

4) белки мембран выполняют роль насосов, клапанов, рецепторов, ферментов и преобразователей энергии. Белки мембран встроены в липидный бислой;

5) представляют собой нековалентные надмолекулярные структуры. Белки и липиды в них удерживаются вместе множеством нековалентных взаимодействий (кооперативных по характеру);

6) асимметричны в структурном и функциональном отношении (так углеводы локализуются всегда снаружи и их нет на внутренней стороне мембраны; направление перемещения ионов через мембрану и др.);

7) являются динамичными структурами. Входящие в их состав белки и липиды могут двигаться в плоскости мембраны (латеральная диффузия).

Однако переход белков и липидов с одной стороны мембраны на другую (поперечная диффузия, flip-flop-перескок) происходит крайне медленно.

В состав мембран входят липиды и белки. Липиды представлены фосфолипидами и холестерином, имеющими гидрофобные и гидрофильные группы. В мембранах находят гликолипиды. В водных растворителях фосфолипиды самоорганизуются в мицеллы, затем образуют плоский бислой и везикулы. Везикулы, состоящие из фосфолипидного бислоя называют липосомами; везикулы с включением белков – протеолипосомами.

Функции липидной части мембраны:

1) является растворителем для интегральных белков мембраны;

2) Представляет барьер проницаемости для полярных молекул. Гидрофобные жирорастворимые вещества легко проходят через липидный бислой. Малые молекулы газов – кислород, двуокись углерода и азот легко диффундируют через гидрофобную область мембраны;

3) Обеспечивает ее жидкость или текучесть. Жидкость определяется степенью насыщенности жирных кислот в фосфолипидах и наличием холестерина. Текучесть понижается при повышении насыщенности

жирных кислот и увеличении содержания холестерина. От текучести мембраны зависят такие ее функции, как транспорт веществ через мембрану, взаимодействие рецепторов с лигандами. Основой старения организма и атеросклероза является понижение жидкостности мембран.

Белки мембран встроены в липидный бислой. Различают внешние (периферические) белки, прочно 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 цитоскаркаса. Второй моделью является решетчато-мозаичная модель, по которой мембрана – это липидный бислой, включающий молекулы белков, заключенных в ажурный каркас. Молекулы белков, которые связаны с цитоскаркасом, малоподвижны; те же белки, которые с цитоскаркасом не связаны, могут относительно свободно перемещаться в плоскости мембраны. Так, в мембране эритроцитов интегральный анионпереносящий белок связан с белками цитоскаркаса – спектрином, анкирином. При гемолизе эти связи нарушаются. В настоящее время принята жидкостно-мозаично-рафтовая модель, согласно которой в мембране формируются островки холестерина – рафты, с которыми связаны рецепторные структуры и которые служат для взаимодействия клеток.

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).

2.4 Связь между структурой и биологической активностью ксенобиотиков

Выявление связи между химической структурой соединения и его физико-химическими свойствами, с одной стороны, и характеристиками биологической активности, с другой, позволяет в какой-то степени прогнозировать и предсказывать последствия при его попадании в организм, в биосферу и способствует целенаправленному синтезу веществ с заданными свойствами.

Ценность таких прогнозов весьма велика, поскольку они экономят большие средства, необходимые для установления соответствующих свойств экспериментальным путем.

Решение задач подобного рода – прогнозирование с помощью ЭВМ биологической активности соединений на основе их структурных формул – стало сегодня одной из надежд быстрого прогресса в области фармакологии (за рубежом исследования этого направления получили название драг-дизайна – проектирование лекарств).

Что же следует иметь в виду, говоря о связи «структура – активность»? Структура означает строение вещества, определяющее все его физические и химические свойства (как вытекающие из химической формулы, так и определяемые экспериментально).

Активность – это взаимодействие вещества с центрами-мишенями,

которое может быть связано длинной цепью событий с наблюдаемым физиологическим эффектом. Поэтому о влиянии строения вещества на биологическую активность уместно говорить только тогда, когда рассматривается действие его на конкретную мишень (место связывания).

Для анализа связи между структурой вещества и его биологической активностью используются различные физические и химические характеристики вещества.

Среди параметров веществ, изучаемых при установлении соотношения «структура – активность», можно отметить такие, как молекулярная масса, плотность, молекулярный объем, критическое давление, коэффициент теплопроводности, теплоемкость, поверхностное натяжение, вязкость и т. д.

Следует подчеркнуть, что предсказание потенциальной биологической активности химических соединений с известной структурой и физико-химическими свойствами – проблема довольно сложная. Наиболее простой случай – это когда мы рассматриваем ряд соединений с близкой структурой.

При исследовании закономерностей изменения биологической активности в ряду аналогов некоторого вещества модификации, вызывающие сдвиг биологической активности, обычно разделяют на две группы; модификации, связанные с изменением сродства молекулы к мембрано активным структурам (рецептору), и модификации, нарушающие развитие реакции системы на образование комплекса «вещество – рецептор».

Сродство молекулы любого вещества к рецептору (активному центру) очевидным образом связано с определенными элементами ее пространственной структуры, обеспечивающими взаимную комплементарность рецептора и агониста.

Благодаря использованию данных рентгеноструктурных исследований и методов теоретического конформационного анализа свое дальнейшее развитие получило установление молекулярных закономерностей «структура – активность» в ряду аналогов и отдельных веществ в попарно-аддитивном приближении (предполагают, что внутримолекулярная энергия есть сумма энергий попарных взаимодействий атомов молекулы).

2.5 Биоэнергетика и ксенобиотики

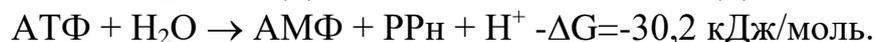
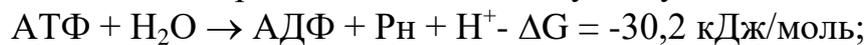
Центральное место в энергетическом обмене организма занимает цикл $АТФ \leftrightarrow АДФ + P_n$. АТФ – универсальный аккумулятор энергии. В клетках теплокровных животных АТФ возникает двумя путями:

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

2) аккумулирует энергию электрохимического потенциала (эхп) при разрядке внутренней мембраны митохондрии – окислительное фосфорилиро-

вание ($E_{\text{окисл.}} \rightarrow E_{\text{ЭХП}} \rightarrow E_{\text{АТФ}}$). В клетке АТФ выполняет свою биологическую роль в виде комплекса с ионами Mg^{2+} или Mn^{2+} . Это повышает энергию гидролиза макроэргической связи АТФ до 52,5 кДж/моль. АТФ – универсальный источник энергии для совершения основных видов работы клетки.

Высвобождение энергии из АТФ идет двумя путями:



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+ H^+ (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.

Рисунок 2.5 – Как образуется энергия. (Видео 1 мин 43 с) <https://www.youtube.com/watch?v=W05rHHV3-TI>

Фазы освобождения энергии в организме (рисунок 2.5). В первой фазе происходит расщепление полимеров до мономеров и энергия не выделяется. Во второй фазе при превращении мономеров в общие продукты выделяется до 20% энергии. В третьей фазе – общие пути катаболизма и сопряженные цепи переноса протонов и электронов – выделяется до 80% энергии. В этой фазе (митохондрии) из субстратов окисления извлекаются атомы водорода, которые передаются на кислород с образованием H_2O и выделением энергии. Процесс происходит во внутренней мембране митохондрий – цепь переноса электронов, или дыхательная цепь. Выделившаяся энергия рассеивается в виде тепла и примерно на 40% запасается в виде АТФ и других макроэргических соединений.

Синтез АТФ из АДФ и неорганического фосфата, сопряженный с переносом протонов и электронов по дыхательной цепи от субстратов к кислороду, называется окислительным фосфорилированием. Для

количественного выражения окислительного фосфорилирования введен коэффициент окислительного фосфорилирования. Он представляет собой отношение числа молекул неорганического фосфата, перешедших в состав АТФ в процессе дыхания, на каждый поглощенный атом кислорода. Отношение Р/О для полной дыхательной цепи равно 3 (по новым данным 2,5), для укороченной – 2 (по новым данным 1,5). 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* (QH₂ – цитохром *c*-редуктаза);
- 3) цит *a* – 1/2 O₂ (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 30,2·3=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 АДФ + Рн → АТФ.

Разобщение дыхания и окислительного фосфорилирования возникает при повышении проницаемости мембраны митохондрий для протонов в любом месте, а не только в канале АТФ-азы. При этом не создается электрохимический потенциал, и энергия окисления рассеивается в виде тепла. Так действуют многие ксенобиотики ионофоры (2,4-динитрофенол, валиномицин и др.). Они переносят обратно протоны через мембрану, выравнивая градиенты рН и мембранного потенциала. Лекарственные препараты (аминобарбитал), продукты жизнедеятельности микроорганизмов, избыток тиреоидных гормонов (вызывают накопление ненасыщенных жирных кислот, являющихся ионофорами) и др. приводят к разобщению дыхания и фосфорилирования, обеспечивая гипертермию. На разобщении дыхания и фосфорилирования базируется терморегуляторная функция тканевого дыхания. Тканевое дыхание, протекающее в митохондриях и не сопровождающееся образованием

макроэргов, называют свободным или нефосфорилирующим окислением. Образованная в результате окислительного фосфорилирования в митохондриях АТФ обменивается на внемитохондриальную 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 аккумуляирование 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 аспартат- и аланинаминотрансфераз, катализирующих превращение аспарата в ЩУК и аланина в пируват.

Перечисленные выше витамины должны составлять основу сбалансированных поливитаминовых препаратов.

2.6 Антибиотики – ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот и белков

Антибиотики («анти» – против, «биос» – жизнь, что означает средство против жизни микробов) широко распространены в природе (рисунок 2.6). В эту группу входят вещества различного химического строения и разнообразной биологической активности. Одни из них могут подавлять рост микроорганизмов, другие – вызывать гибель микробов, т.е. действовать бактерицидно. Наконец, некоторые антибиотики, действуя против бактерий, оказывают токсическое действие и на другие живые клетки.

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

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

В 1929 году англичанин Александр Флеминг изучал особенности развития болезнетворных микробов – стафилококков. Однажды на чашке Петри с питательной средой вместе со стафилококками выросли попавшие из воздуха плесневые грибы. Подобное явление нередко бывало, в лабораторной практике. Однако Флеминг увидел здесь то, что не наблюдал прежде: вокруг выросших колоний плесени стафилококки перестали развиваться и, частично растворившись, погибли. Это явление показалось ему удивительным, требующим объяснения. Дальнейшие исследования показали, что по соседству с плесневым грибом *Penicillium notatum* не размножаются многие бактерии. Это свидетельствовало о выделении плесенью какого-то антибиотического вещества, позже названного пенициллином. Флеминг установил, что продукт жизнедеятельности плесневого гриба не только действует на микробов, но, в отличие от многих химических веществ, безвреден для лейкоцитов крови человека и животных. На первых порах новое биологически активное вещество (несмотря на его 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



Рисунок 2.6 – Антибиотики| Большой скачок.
(Видео 25 мин 50 с)

<https://www.youtube.com/watch?v=WxaskfLbU3U>

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. Балежина), наиболее активным оказался *Penicillium crustosum*. Как показали эксперименты, препарат предохранял от гибели кроликов и мышей, зараженных смертельными дозами болезнетворных микробов. В настоящее время известен мембранотропный механизм действия пенициллина на уровне образования пептидогликанового слоя клеточной оболочки.

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) пурамицин связывается с пептидил-тРНК и прекращает элонгацию полипептидной цепи. Комплекс отделяется от рибосомы;

2) тетрациклины ингибируют стадию элонгации, связываясь с аминокцильным участком рибосомы, и блокируют поступление в него аминокцил-тРНК;

3) стрептомицин и неомицин связываются с 30S субъединицей рибосомы и изменяют ее конформацию. В результате ослабевает связь между аминокцил-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.

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.

2.7 Роль ксенобиотиков в опухолевой трансформации клеток

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

- приобретают более круглую форму;
- теряют межклеточный контакт, ингибирующий рост клеток, что ведет к их неконтролируемому росту;
- приобретают инвазивность (в норме подвижность клетки прекращается при ее контакте с другой клеткой);
- появляются различные биохимические изменения, включая активацию гликолиза, повреждения клеточной поверхности из-за изменений 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 (дантиномицин, афлатоксин В₁); неорганические компоненты (мышьяк, асбест, бериллий, кадмий, хром). Считают, что в 80% возникновения рака у человека виноваты химические вещества окружающей среды. Воздействие этих веществ связано с профессией (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 ксенобиотиков в системах микросомального окисления (цитохромы Р-450, Р-448). Интенсивность метаболизма химических канцерогенов зависит от генетических, половых, возрастных и прочих факторов. В результате ферментативной метаболической активации они приобретают свойства (например, электрофильность – т.е. молекула дефицитна по электронам – «+» заряд), позволяющие атаковать молекулы-мишени (электрофильная атака нуклеофильных, т.е. богатых электронами, групп ДНК, РНК, белков – «-» заряд).

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

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 Р-450), сахарин, могут действовать как промоторы. Наиболее известными промоторами являются кротоновое масло и форболовые эфиры. Один из них – 12-О-тетрадеcanoилфорбол-13-ацетат (ТРА) в качестве рецептора имеет протеинкиназу С, что ведет к фосфорилированию многих мембранных белков, влияя на транспорт и другие функции. Иными словами, некоторые промоторы действуют на трансмембранные сигнальные системы. Кроме того, после действия инициатора они способны повреждать экспрессию генов.

ДНК – критическая для канцерогенеза молекула-мишень:

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

По современным представлениям клетки, вступающие в клеточный цикл, проходят контрольные пункты G₁/S, G₂/M и прометафаза. Если клетка не проходит первый контрольный пункт – она возвращается в фазу G₁ для репаративной регенерации ДНК (т.е. восстановления нормальной структуры ДНК). Если репарация ДНК не состоялась, то клетка уничтожается по механизмам апоптоза. В норме дочерние клетки не должны получить ДНК с мутациями. Однако опухолевые клетки приобретают способность преодолевать контрольный пункт G₁/S и ускользать от апоптоза. Для регуляции важнейших процессов клетки (регуляция генов, клеточная пролиферация и апоптоз) служит сложная система клеточных сигнальных путей (рисунок 2.7).

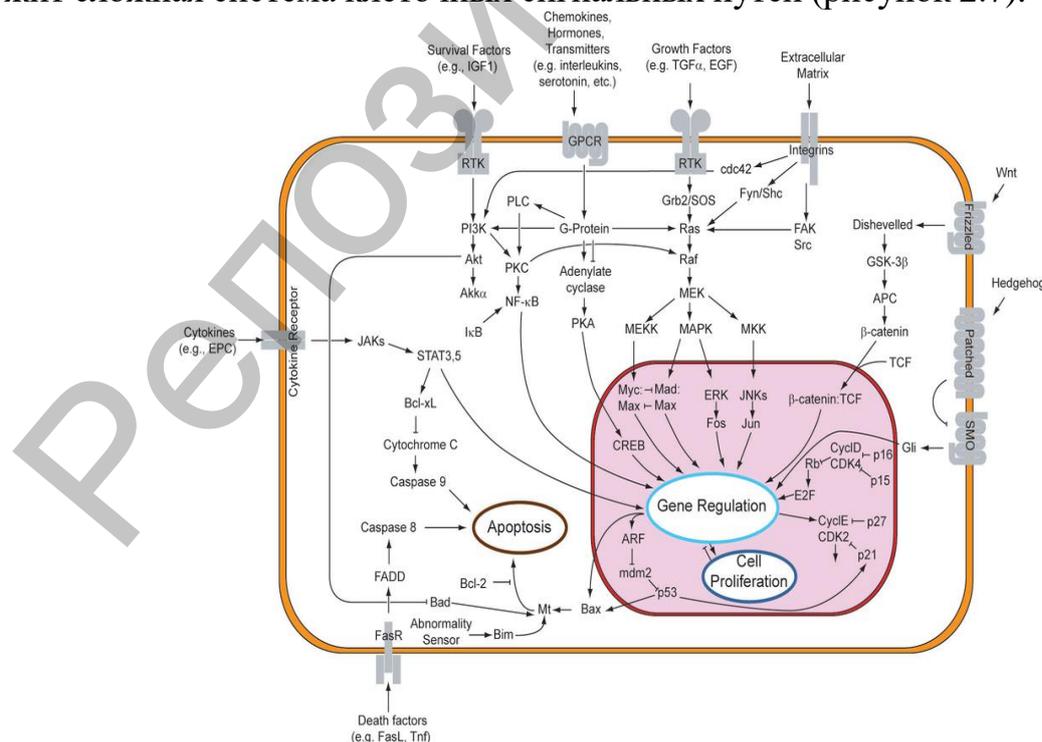


Рисунок 2.7 – Сигнальные пути клетки (Википедия)

ЛЕКЦИЯ 3

КСЕНОДИНАМИКА.

МИШЕНИ ДЛЯ ДЕЙСТВИЯ КСЕНОБИОТИКОВ

- 3.1 Адсорбция.
- 3.2 Модификация мембран амфифильными ксенобиотиками.
- 3.3 Рецепция ксенобиотиков.
- 3.4 Мембранотропные эффекты. Типы мембранотропности ксенобиотиков.
- 3.5 Воздействие ксенобиотиков на физико-химические свойства цитоплазмы, проницаемость биологических мембран и обмен веществ.
- 3.6 Сочетанное воздействие ксенобиотиков.
- 3.7 Избирательность действия ксенобиотиков.

Ксенодинамика изучает механизмы действия чужеродных веществ на клетку, ткани и организм.

3.1 Адсорбция

Многие ксенобиотики действуют непосредственно на поверхность клетки, адсорбируясь на клеточной поверхности (мембране). Поэтому адсорбция играет существенную роль в познании механизмов как прямых и опосредованных мембранотропных эффектов, так и вызываемых ими реакций.

Адсорбцию на поверхности подразделяют на неспецифическую и специфическую. *Неспецифическая* адсорбция характерна для веществ амфифильной природы, имеющих концевую гидрофильную группу, связанную с относительно большим гидрофобным остатком. Такие вещества занимают любую доступную им поверхность независимо от химической природы и физических свойств. *Специфическая* адсорбция свойственна гидрофобным веществам, которые стремятся разместиться на поверхности, имеющей химически комплементарный характер.

Если при адсорбции не происходит образования ковалентных связей, то это обратимый процесс, и положение его равновесия устанавливается в соответствии с законом действующих масс. В 1918 г. И. Ленгмюр вывел из этого закона уравнение, позволяющее получить количественные характеристики адсорбции.

При выводе соотношения были сделаны следующие предположения:

- энергия адсорбции постоянна и не зависит от степени заполнения поверхности;
- адсорбция происходит на локальных центрах, и адсорбированные молекулы между собой не взаимодействуют;
- максимальная возможная адсорбция соответствует полному заполнению монослоя.

3.2 Модификация мембран амфифильными ксенобиотиками

Короткодействующие вандерваальсовы силы обеспечивают взаимное притяжение всех молекул, находящихся в контакте друг с другом. Наличие этих сил в жидкостях становится особенно очевидным у поверхности.

Граница раздела «жидкость – жидкость» (т.е. поверхность между двумя несмешивающимися жидкостями) по свойствам подобна границе раздела «воздух – вода», за тем лишь существенным исключением, что разница в силах притяжения каждой из жидкостей, действующих на молекулы в поверхностном слое, в этой ситуации значительно меньше. Во многих случаях поверхностное натяжение у границы «жидкость – жидкость» почти не отличается от разности величин поверхностного натяжения каждой из жидкостей на ее границе с воздухом (рисунок 3.1).

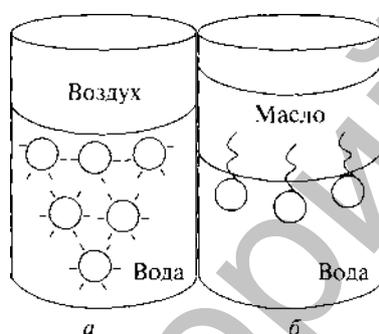


Рисунок 3.1 – Притяжение, испытываемое молекулами на границе раздела «воздух – вода» (а), и ориентация молекул амфифильного вещества на поверхности раздела «масло – вода» (б)

Амфифильные вещества стремятся сконцентрироваться на границах раздела несмешивающихся жидкостей. В большинстве случаев полярность «головки» соединения обусловлена наличием атомов азота или кислорода, не обобществленные пары электронов которых образуют водородные связи с молекулами воды.

Накопление амфифильного вещества на границе раздела прекращается сразу же после того, как на ней образуется мономолекулярный слой этого вещества. Однако такой монослой является местом постоянного турбулентного обмена с другими молекулами амфифильного вещества, стремящегося занять место в пограничном слое;

Разбавленные водные растворы амфифильных веществ имеют обычные физические свойства. Однако при высокой концентрации (характерной для каждого вещества) наступает резкое изменение поверхностного натяжения, осмотического давления и электропроводности, обусловленное появлением новой диспергированной фазы, образованной агрегатами, называемыми *мицеллами*.

Мицеллы – это агрегаты, состоящие из множества молекул, они термодинамически стабильны и не изменяются до тех пор, пока под

действием внешних факторов не сместится равновесие, в котором находилась система. Устойчивость мицелл характеризуется скоростью диссоциации, т. е. средним временем пребывания в них молекул.

Типичными представителями амфифильных ксенобиотиков являются поверхностно-активные вещества (ПАВ). По характеру диссоциации все ПАВ делятся:

- на анионные, функциональные группы, молекулы которых в результате ионизации в растворе образуют отрицательно заряженные ионы, обуславливающие поверхностную активность;
- катионные, функциональные группы молекул которых в результате ионизации в растворе образуют положительно заряженные ионы, обуславливающие поверхностную активность;
- неионогенные, практически не образующие в водном растворе ионов;
- амфолитные ПАВ, образующие в водном растворе в зависимости от условий (рН, растворимость и др.) катионные или анионные соединения.

Мицеллы служат для транспорта ксенобиотиков через мембраны клеток. В этом случае их гидрофильные компоненты ориентированы наружу, а гидрофобные внутрь. Здесь и располагаются гидрофобные ксенобиотики (например, компоненты переваренной пищи). Такие мицеллы проходят сквозь фосфолипидный бислой и внутри клеток «разгружаются», высвобождая ксенобиотики.

3.3 Рецепция ксенобиотиков

Биологически активные соединения обычно классифицируют на агонисты – вещества, связывающиеся с рецепторами и индуцирующие биологический ответ, и антагонисты – соединения, препятствующие взаимодействию агониста и не вызывающие или ослабляющие биологическую реакцию.

Вероятно, что среди большого количества ксенобиотиков имеются все же вещества, специфически связывающиеся с мембраной или рецептором.

Истоки теории рецепторов обычно связывают с работами Дж. Ленгли и П. Эрлиха. Последующее становление теории рецепторов получила при исследовании действия гормонов.

Характеристика рецепторов принадлежит Д.Ф. Вуду: «Многие агенты (лекарственные препараты) обладают следующими четырьмя признаками:

1. они действуют в низких (микромолекулярных) концентрациях;
2. их активность в сильной мере зависит от изменений в химической структуре;
3. их активность может подавляться селективными антагонистами (например, атропин может сильно блокировать действие

ацетилхолина на восходящую ободочную кишку морской свинки, но не изменяет практически активность гистамина);

4. активность антагонистов также сильно зависит от изменений в химической структуре».

Вышеназванные признаки показывают на то, собственно что в ткани имеет место специфическая реакция между данным агентом и специальным центром связывания (рецептором).

В определении, представленном П. Куатреказасом, указываются следующие главные признаки рецепторов: «Первое: взаимодействие эффектора с рецептором должно отвечать требованиям определенной пространственной и структурной специфичности. Второе: количество связывающих мест должно быть ограниченным, и, следовательно, связывающие места должны быть насыщаемыми. Третье: связывание эффектора должно иметь тканевую специфичность, соответствующую его биологической специфичности. Четвертое: связывающие места должны обладать высоким сродством к гормону, а их концентрация должна соответствовать физиологической концентрации гормона. Пятое: связывание эффектора рецептором должно быть обратимым». Возможно, предоставить ещё одно определение сенсора – как центра связывания агента, выполняющего в организме регуляторную функцию через специфическую реакцию.

Рассмотрим два метода, которые применяются для выделения рецепторов. Первый из них в принципе повторяет обычные способы выделения мембранных белков. Мембранные белки высвобождают от липидов (солюбилизируют) с помощью детергента, а за тем очищают хроматографическими способами.

Второй – базируется на применении фотореактивных реагентов.

В начале лиганд (гормон) обрабатывают фотореактивным реагентом и связывают (сшивают) с сенсором под воздействием света. Впоследствии сего мембрану обрабатывают детергентом и выделяют комплекс «лиганд – рецептор», применяя радиоактивную метку.

Термин «рецептор» в ксенобиологии в дальнейшем будет применяться для избежания повторений слишком длинных определений типа «центры связывания», «мембраноактивные центры» и т. п. Во всех случаях речь идет о тех центрах связывания, взаимодействие которых с молекулами ксенобиотика включает конкретную реакцию клетки.

3.4 Мембранотропные эффекты. Типы мембранотропности ксенобиотиков

Поскольку первичной мишенью взаимодействия химического агента с клеткой является плазматическая мембрана, сформулируем определение мембранотропности (мембранотропного эффекта): это прямая или косвенная (опосредованная) трансформация мембранных структур, вызываемая

химическими соединениями с последующим изменением конфигурации свойств биомембраны и прежде всего ее транспортных характеристик. Мембранотропные эффекты могут быть как специфическими, т.е. осуществляемыми через рецепторы, так и неспецифическими через нарушение структурно-функционального состояния мембраны. Можно условно выделить следующие типы мембранотропности.

Мембранная рецепция. Она доказана в случае, если установлено, что вещество не проникает внутрь клетки, избирательно накапливается в мембранах или же специфично связывается с ними, а также, если эффекты отсутствуют в бесклеточных системах. Во всех данных случаях, возможно, говорить о прямой (непосредственной) мембранотропности ксенобиотика.

Стимуляция или угнетение биосинтетических процессов, протекающих в мембранах. Под этим имеется в виду изменения активности мембранных ферментов, скорости синтеза мембранных белков, липидов, формирования надмембранных комплексов и т. д. Первичность или же опосредованность эффекта оценивается в любом случае отдельно.

Функциональное взаимодействие с веществами, действие которых на уровне мембран можно считать установленным. Опытным путем выявляется стимуляция или угнетение под воздействием ксенобиотиков, в том числе ряда гормональных веществ, природных соединений, а также аналогичное обратное действие указанных веществ.

3.5 Воздействие ксенобиотиков на физико-химические свойства цитоплазмы, проницаемость биологических мембран и обмен веществ

Обмен веществ в клетке может осуществляться только при нативной структурной организации. В то же время сама структура динамична, она создается и поддерживается в процессе обмена веществ.

Цитоплазма – ключевое содержимое любой живой клетки – база клеточной организации. Физико-химические конфигурации в цитоплазме считаются основными в процессах жизнедеятельности клетки.

Вязкость. Цитоплазма, основу которой составляют глобулярные белки, способна к обратимым глобулярно-фибрилярным изменениям.

Основное вещество цитоплазмы – цитозоль, заполняющая пространство между клеточными органеллами. Цитозоль содержит систему микрофиламентов. Крупные молекулы – белки и в меньшей мере РНК – образуют коллоидные растворы. Взаимодействие гидратированных ионов ксенобиотиков с заряженными белковыми молекулами цитоплазмы имеет возможность вызывать переходы «золь – гель» и обратно.

Переходы «золь – гель» и обратно определяют вязкость цитоплазмы. В цитоплазме обнаружена структурная вязкость – свойство, присущее жидкостям, обладающим внутренней структурой. Если рассматривать цитоплазму как жидкость, то показателем консистенции жидкости служит

ее вязкость. В физике вязкость жидкости определяют как сопротивление передвижению одного ее слоя относительно другого. Поэтому вязкость часто называют внутренним трением.

Движение цитоплазмы. Движение цитоплазмы в животных и растительных клетках достаточно частое явление, которое играет весомую роль в осуществлении обмена и рассредотачивания веществ внутри клетки, а еще охарактеризовывает уровень жизнедеятельности клетки.

Движение цитоплазмы (циклоз) наиболее отчетливо выражено в амебоидных и растительных клетках, но его можно наблюдать и у простейших, в плазмодии миксомицетов, в некоторых клетках высших животных, особенно в тканевых культурах.

Движение цитоплазмы зависит от процессов дыхания и гликолиза; при движении протоплазмы, так же как и при мышечном сокращении, расходуется энергия. Чувствительность к недостатку кислорода у разных типов клеток различна. Разнообразные внешние воздействия – нагрев, повышенное гидростатическое давление, механические воздействия, электрический ток – влияют на движение цитоплазмы. При действии эфира, хлороформа, хинина, гербицидов и гетероауксина (индолил-3 уксусная кислота) наблюдались двухфазные изменения – вначале движение ускорялось, а затем замедлялось и останавливалось.

Биологическая особенность ксенобиотиков определяется их способностью взаимодействовать с плазматической мембраной и системой внутриклеточных мембран, образующих одно- и двуламенарные органеллы клеток. Сама цитоплазма кроме растворимых молекул содержит три типа фибриллярных структур – микротрубочки, средние филаменты и микрофиламенты. Эти структуры совместно с коллагеновыми и эластическими волокнами определяют архитектуру клетки с ее компартментами, дорогами-микротрубочками по которым транспортируются везикулы, моторными белками (динеинами и кинезинами), направленно транспортирующими везикулы с грузами и субклеточные органеллы, а также гомологичные хромосомы при митотическом делении клеток и др. В связи с вышеизложенным проникшие через плазматическую мембрану ксенобиотики могут нарушать как структурные, так и кинетические параметры цитоплазмы. Поэтому внешний результат действия ксенобиотика на клеточном уровне будет включать мембранотропные и цитоплазматические процессы.

3.6 Сочетанное воздействие ксенобиотиков

При рассмотрении механизмов развития биологической реакции под воздействием двух или нескольких ксенобиотиков вероятны три ситуации: аддитивность, синергизм и антагонизм.

Аддитивность – недоступность воздействия одного ксенобиотика на характер действия другого, что обеспечивают конечный эффект как сумму

эффектов, вызываемых каждым веществом.

Синергизм – усиление биологического ответа при совместном действии ксенобиотиков по сравнению с эффектами, вызываемыми каждым веществом в отдельности.

Антагонизм – ослабление или же угнетение биологического эффекта при совместном действии по сравнению с воздействием отдельных агентов.

Большое значение с точки зрения развития биологического ответа при взаимодействии ксенобиотиков с мембранами и их влияния на живые системы играют вещества агонисты и антагонисты. *Агонист* – химическое соединение (лиганд), которое при взаимодействии с рецептором изменяет его состояние, приводя к биологическому отклику. Обычные агонисты увеличивают отклик рецептора, обратные агонисты уменьшают его, а антагонисты блокируют действие рецептора. Агонисты могут быть эндогенными (например, гормоны и нейротрансмиттеры) и экзогенными (лекарства). Эндогенные агонисты в норме производятся внутри организма и опосредуют функцию рецептора. К примеру, дофамин является эндогенным агонистом дофаминовых рецепторов. Физиологическим агонистом называется вещество, вызывающее аналогичный отклик, но действующее на иной рецептор.

Агонисты различаются по силе и направлению физиологического ответа, вызываемого ими. Данная классификация не связана с аффинностью лигандов и опирается лишь на величину отклика рецептора. Суперагонист – соединение, способное вызывать более сильный физиологический ответ, чем эндогенный агонист. Полный агонист – соединение, вызывающее такой же отклик, как эндогенный агонист (например, изопреналон, агонист бета-адренорецепторов). В случае меньшего отклика соединение называют частичным агонистом.

Антагонист – вещество, которое ослабляет действие другого вещества или проявляет противоположные эффекты. По месту влияния на цепь событий, начинающихся с применения агониста и заканчивающихся наблюдаемым биологическим эффектом, антагонисты могут быть разбиты на некоторое количество классов.

Химический антагонизм, или же антагонизм через нейтрализацию, проявляется при непосредственном взаимодействии антагониста с агонистом, приводящим к инаktivации последнего. Похожие взаимодействия можно представить в простейшем случае в виде обратимой бимолекулярной реакции образования неактивного комплекса *E*:



Конкурентный антагонизм проявляется как правило в тех случаях, когда антагонист ведет взаимодействие с теми же сайтами, что и агонист, но в отличие от последнего антагонист не вызывает биологической реакции.

Неконкурентный антагонизм реализуется по механизму, подобному аллостерическим эффектам при ферментативном катализе. Взаимодействие

неконкурентного антагониста с собственными рецепторами не приводит к независимому биологическому эффекту, а снижает эффект при образовании комплекса «агонист – рецептор».

Функциональный и физический антагонизмы. Функциональный антагонизм характеризуется взаимодействием двух агентов (агонист и антагонист) с автономными рецепторными системами, при этом вызывается противоположное влияние в одной и той же эффекторной системе.

3.7 Избирательность действия ксенобиотиков

Избирательность вещества – это его способность воздействовать на клетки, ткани, организмы только одного определенного типа и не влиять на другие, даже находящиеся в контакте с первыми. Избирательным действием обладают многие вещества: большинство лекарственных средств, применяемых в медицине или ветеринарии, а также все фунгициды, инсектициды и гербициды, используемые в сельском хозяйстве. Наличие токсических ксенобиотиков избирательного действия позволяет бороться как с внутренними, так и с внешними паразитами домашних животных. Более сложные проблемы возникают, когда вредные клетки составляют часть организма полезного вида.

Избирательность действия ксенобиотика зависит от его дозы. Чем выше действующая доза препарата, тем менее эффективным он становится. Это относится и к синтетическим веществам, и к продуктам животного и растительного происхождения.

Избирательность действия ксенобиотика может определяться особенностями применения, морфологии и поведения организмов, а также процессами его проникновения, превращения и выведения.

Избирательность действия, обусловленная преимущественным накоплением и рассредоточиванием вещества, может быть вызвана морфологическими особенностями.

Избирательность действия ксенобиотиков определяется и их различием в распределении между клетками, тканями и организмами. Так, тетрациклины, широко применяемые для лечения бактериальных инфекций у млекопитающих, накапливаются преимущественно в клетках бактерий.

Многие биохимические процессы у всех живых существ, будь то животные, растения или микробы, протекают одинаково. Однако даже в разных тканях одного организма биохимические процессы протекают неодинаково. Избирательность действия ксенобиотиков определяется различиями в процессах их биотрансформации, а также находится в зависимости

от их влияния на какой-либо важный биохимический процесс, который у чувствительного организма имеется, а у устойчивого или отсутствует, или не настолько чувствителен к данному веществу.

Механизм инсектицидного действия ДДТ связан с его способностью блокировать ионные каналы у холоднокровных. Избирательность действия ДДТ обусловлена тем, что при более высокой температуре, которую имеют тела теплокровных, не образуется донорно-акцепторной связи между бензольными кольцами препарата и противоположно заряженной поверхностью мембраны около устья канала. ДДТ нарушает и некоторые важные процессы в растениях; так, например, он подавляет фотосинтез.

Известно, что строение клеток у животных и растений различно. Клетки состоят из отдельных компонентов (клеточных органелл, компартментов и др.), у которых видовые особенности проявлены довольно четко. Отличаются между собой, в том числе даже клетки одного организма, но разных тканей. Однако у растений, в отличие от насекомых и животных, имеются клеточная стенка, хлоропласты и механизмы, осуществляющие фотосинтез. Уникальность такой структуры, как хлоропласт, предоставляет возможность для избирательного действия ксенобиотиков. Как уже отмечалось, клетки у разных организмов различаются по своему структурному строению. Клеточные стенки многоклеточных растений состоят из микрофибрилл целлюлозы различной длины, включенных в аморфный матрикс из гомоцеллюлозы и пектинов. Клеточная стенка грибов представляет собой мозаику из различных углеводов с отдельными включениями липидов и белков. Бактериальные клетки также окружены стенками из пептидогликанов. Поэтому морфологические особенности строения клеток и особенности структуры ксенобиотика лежат в основе их избирательного взаимодействия.

ЛЕКЦИЯ 4

БИОТРАНСФОРМАЦИЯ

ОРГАНИЧЕСКИХ И НЕОРГАНИЧЕСКИХ КСЕНОБИОТИКОВ

- 4.1 Общие представления о ферментативной реакции.
- 4.2 Процессы метаболического превращения ксенобиотиков.
- 4.3 Особенности метаболизма органических ксенобиотиков.
- 4.4 Факторы, влияющие на биотрансформацию ксенобиотиков.
- 4.5 Неорганические ксенобиотики. Образование хелатных комплексов.
- 4.6 Металлы в живой клетке.

4.1 Общие представления о ферментативной реакции

Ферменты – биологические катализаторы белковой природы (от греч. *enzyme* – в дрожжах или от лат. *fermentatio* – брожение). Это определение расширено путем введения терминов абзимы и рибозимы. Способность белков-антител катализировать химические реакции была подтверждена в конце 80-х годов прошлого века. Были введены термины «*каталитические антитела*» или «*абзимы*» (от *antibody enzyme*). В настоящее время известны несколько классов химических реакций, катализируемых антителами: ацилтрансферазные, изомеразные, бимолекулярной ассоциации и окислительно-восстановительные. Каталитические РНК – рибозимы достаточно широко представлены в природе и играют важную роль в эволюции живых организмов, поскольку они могут обеспечивать репродукцию и процессинг РНК без участия белков-ферментов. В частности, рибозимы участвуют в удалении неинформативных интронов из пре-м-РНК, на этапе синтеза белков путем созревания тРНК с помощью рибонуклеазы рРНК, а также в процессе саморепликации вирусного РНК генома (патогенные вирусы для растений и человека).

Сходства между ферментами и химическими катализаторами:

1. Не расходуются и не образуются в процессе реакции.
2. Катализируют только энергетически возможные реакции.
3. Не изменяют свободную энергию субстратов и продуктов реакции.
4. Не смещают равновесия реакции, а ускоряют его наступление.

Различия между ферментами и химическими катализаторами:

1. Ферменты являются *белками* и поэтому катализируют реакции в «*мягких*» условиях (давление 1 атм, температура 37 °С и нейтральное значение рН).

2. Ферменты обладают *физико-химическими свойствами*, характерными для белков: высокой молекулярной массой, амфотерностью, не способны к диализу, подвергаются высаливанию и денатурации.

3. Для ферментов характерна *более высокая эффективность*. Например, энергия активации разложения перекиси водорода $\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \frac{1}{2}\text{O}_2$

равна 75,2 кДж/моль. При добавлении неорганического катализатора платины энергия активации снижается до 50,2 кДж/моль. Фермент каталаза снижает энергию активации до 8,3 кДж/моль.

4. Активность фермента *регулируется* и контролируется на генетическом уровне (на этапе синтеза белка-фермента и его фолдинга) и посредством низкомолекулярных соединений (субстратов, продуктов реакции и других низкомолекулярных эффекторов).

5. Ферменты *обладают специфичностью*. Различают 4 вида специфичности ферментов:

5.1. *Абсолютная специфичность* – фермент катализирует превращение только *одного субстрата*. Например, аргиназа расщепляет аргинин, уреазы – мочевину.

5.2. *Относительная специфичность* – фермент расщепляет определенный *тип связи*. Например, липаза гидролизует жиры по месту сложноэфирной связи на глицерин и жирные кислоты.

5.3. *Относительная групповая специфичность* – фермент расщепляет определенный тип связи, но в ее образовании участвуют определенные функциональные группы. Такие ферменты обычно участвуют в процессе пищеварения. Например, пищеварительные ферменты гидролизующие пептидную связь в белках относятся к протеиназам (относительная специфичность), но среди них пепсин расщепляет пептидную связь, образованную аминокислотной группой ароматических аминокислот; трипсин – пептидную связь, образованную карбоксильной группой основных аминокислот, а химотрипсин – карбоксильной группой ароматических аминокислот (относительная групповая специфичность).

5.4. *Стереохимическая специфичность* – фермент катализирует превращение определенного стереоизомера. Например, оксидаза L-аминокислот превращает только L-аминокислоты.

6. В организме действуют, как правило, полиферментные системы, в результате чего происходит многоэтапное превращение вещества с допустимыми для организма перепадами энергии.

Полиферментные системы (комплексы) представляют собой несколько ферментов, катализирующих ряд согласованных реакций, причем конечные продукты одной ферментативной реакции являются субстратами для следующей. Различают три типа полиферментных комплексов:

а) ферменты растворены в цитоплазме и контакт субстратов с ними осуществляется посредством диффузии;

б) ферменты соединены друг с другом за счет белок-белковых взаимодействий;

в) ферменты соединены друг с другом и иммобилизованы на внутриклеточных или цитоплазматических мембранах.

Классификация и номенклатура ферментов

1. Ферменты называются добавлением суффикса *-аза* к названию субстрата, на который данный фермент действует. Например, уреаза катализирует гидролиз мочевины; ферменты, гидролизующие крахмал (амилон), были названы амилазами; гидролизующие жиры (липос) – липазами; фермент, гидролизующие белки (протеины) – протеиназами.

2. Используются названия для групп ферментов, катализирующих сходные по механизму реакции. Их название строится по принципу – «субстрат-тип реакции». Например, ферменты, которые переносят остаток фосфорной кислоты от АТФ на другую молекулу, называются киназами (глюкокиназа катализирует перенос остатка глюкозы от АТФ на глюкозу).

3. Тривиальные названия не показывают механизма действия, но они широко используются. Например, пепсин, трипсин и др.

4. Международный Совет Биохимиков (IUB) предложил систематическое название и классификацию ферментов по типу и механизму катализируемой реакции.

Реакции и ферменты их катализирующие делят на 6 классов, каждый из которых состоит из 4-13 подклассов: оксидоредуктазы, трансферазы, гидролазы, лиазы, изомеразы, лигазы (синтетазы). Ферменты являются наиболее доступной мишенью для ксенобиотиков.

4.2 Процессы метаболического превращения ксенобиотиков

В ксенобиологии принято, что реакции, участвующие в путях биотрансформации чужеродных веществ, как правило, разделяют на 4 класса: 1) реакции окисления; 2) реакции восстановления; 3) реакции гидролиза; 4) реакции конъюгации.

Главную роль в превращениях ксенобиотиков играют окислительные процессы, не связанные с запасанием энергии.

Пероксидазный путь. Это тип дегидрирования субстратов, заключающийся в переносе двух атомов водорода на молекулу кислорода, называется пероксидазным: $RH_2 + O_2 \rightarrow R + H_2O_2$. Энергия окисления выделяется в виде тепла. Это *простые окислительные системы, представленные ФМН- и ФАД-содержащими ферментами, а также металлопротеинами.* 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. Од-

нако избыточное накопление перекиси водорода токсично, особенно для нефагоцитирующих клеток. Накопление пероксидов и генерация свободных радикалов может приводить к повреждению мембран (рак, атеросклероз).

Для предотвращения повреждающего действия пероксидов служат две ферментативные системы. Первая – 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. При этом возникает *гидроксильная группа*, повышается растворимость вещества и проявляются новые фармакологические свойства. Для работы моноксигеназной системы необходимы следующие основные компоненты: неполярный субстрат $\text{R}-\text{CH}_3$ (чаще ксенобиотик); кислород $\text{O}=\text{O}$; дополнительный субстрат $\text{НАДФН}+\text{H}^+$ – донор атомов водорода; цитохром P-450.

Связанный с СО цитохром P-450 имеет максимум поглощения при 450 нм (отсюда название – цит P-450). Выполняет две функции: 1) связывание субстрата гидроксильного; 2) на цит P-450 происходит активация молекулярного кислорода.

Моноксигеназный путь окисления локализован в мембранах эндоплазматического ретикулума (после разрушения клеток эти мембраны замыкаются в микросферы – микросомы). Микросомальное окисление представляет короткую цепь, включающую НАДФ, ФАД, Fe_2S_2 - белки (адриноксин), цитохромы P-450, b_5 . В общем виде микросомальное окисление неполярных ксенобиотиков (лекарств) осуществляется с помощью *гидроксильного цикла*.

Процесс микросомального гидроксилирования можно представить следующим уравнением:

$RCH_3 + \text{НАДФН} + \text{H}^+ + \text{O}_2 \rightarrow RCH_2\text{OH} + \text{НАДФ}^+ + \text{H}_2\text{O}$, где RCH_3 – окисляемый субстрат.

Следует отметить, что окисление органических соединений в микросомальных монооксигеназных реакциях, в отличие от реакций митохондриального окисления, как правило, не решает никаких энергетических задач, а выполняет защитную (детоксикационную) и пластическую функции. Окисленные продукты могут быть использованы в качестве пластического материала или сразу же удаляются из организма.

Весь каталитический процесс микросомального окисления может быть разбит на 6 основных стадий.

1. Вещество, подвергающееся биотрансформации (RCH_3) на этой стадии взаимодействует с окисленной формой цитохрома P-450 (Fe^{3+}) с образованием фермент-субстратного комплекса $RCH_3 - \text{P-450} (\text{Fe}^{3+})$. Трехвалентное железо не может связывать кислород.

2. $\text{НАДФН} + \text{H}^+$ передает 2 атома водорода на ФАД. ФАД восстанавливается в ФАДН_2 .

3. С помощью FeS белков происходит разделение потоков протонов и электронов. 1-й электрон связывается с комплексом $RCH_3 - \text{P-450} (\text{Fe}^{3+})$ и переводит его в $RCH_3 - \text{P-450} (\text{Fe}^{2+})$.

4. Восстановленный фермент-субстратный комплекс взаимодействует с молекулярным кислородом с образованием тройного оксигенированного фермент-субстратного комплекса $RCH_3 - \text{P-450} (\text{Fe}^{2+}) - \text{O}_2$.

5. Происходит восстановление кислорода за счет второго электрона и превращение его в свободный радикал. $RCH_3 - \text{P-450} (\text{Fe}^{2+}) - \text{O}_2^-$.

6. Стадия характеризуется внутримолекулярными превращениями восстановленного тройного комплекса и его распадом с высвобождением воды и гидроксилированного субстрата ($RCH_2\text{OH}$). При этом цитохром P-450 переходит в исходную форму, готовую к взаимодействию со следующей молекулой субстрата.

В митохондриях содержится монооксигеназная система, локализованная на внутренней стороне внутренней мембраны митохондрий, которая выполняет биосинтетическую функцию, т.е. введение ОН-групп при биосинтезе стероидных гормонов (кора надпочечников, семенники, яичники, плацента), холестерина, при образовании кальцитриола (витамин D_3) из 25-гидроксихолкальциферола в почках и при синтезе желчных кислот в печени. Как правило, это первая стадия обезвреживания ксенобиотиков.

Диоксигеназный путь. Включение двух атомов кислорода в молекулу субстрата $R + \text{O}_2 \rightarrow \text{RO}_2$ катализируется ферментами диоксигеназами. Этот путь служит для превращения молекул, содержащих ароматические кольца, например, гомогентизиновую кислоту. Одной из биологически важных

диоксигеназных реакций является разделение молекулы β -каротина на 2 молекулы ретиналя (одна из форм витамина А).

Вторая стадия обезвреживания ксенобиотиков направлена на дополнительное увеличение их гидрофильности за счет образования конъюгатов с кислотами (глюкуроновой, серной и др.).

Рассмотрим основные типы каждой из перечисленных выше реакций, обуславливающих процессы биотрансформации органических ксенобиотиков.

Реакции восстановления. Они менее обычны, чем реакции окисления. Однако если восстановленная форма соединения лучше экскретируется из организма, то закон действия масс может сдвигать редокс-реакции в сторону восстановления. Наряду с окислительными ферментативными системами в эндоплазматическом ретикулуме содержатся ферменты, которые восстанавливают ксенобиотики.

Дегалогенирование. К хлорсодержащим ксенобиотикам относятся многие персистентные поллютанты, в том числе пестициды, а также ряд природных метаболитов низших растений. Проблемы дегалогенирования рассматривались на примерах ДДТ, 2,4-Д, 2,4-Т, 2,3,7,8-тетрахлордибензо-*p*-диоксина и т. д. Можно выделить следующие виды реакций дегалогенирования: 1) гидролитические, 2) восстановительные, 3) окислительные. 1. Гидролитическое дегалогенирование изучено у хлорированных алифатических кислот. Наблюдается также при деградации ароматических пестицидов после расщепления их кольца. Например, гербицид 2,4-Д деградируется почвенными бактериями с участием реакции этого типа. 2. Восстановительное дегалогенирование. Это реакция замещения атома галоида на водород. Многие бактерии, грибы, водоросли таким образом трансформируют ДДТ в ДДД. Возможно, таким же образом микроорганизмы могут отщеплять хлор и от алициклических молекул, например от линдана (угексахлорциклогексана). При восстановительном дегалогенировании могут образоваться интермедиаты, токсичные для клеток. 3. Окислительное дегалогенирование. Реакции этого типа подразделяются на ряд классов: а) дегидрогалогенирование; б) окислительное дегалогенирование с образованием двойной связи; в) дегалогенирование – гидроксילирование с участием молекулярного кислорода. Дегидрогалогенирование (а) изучено, например, при метаболизме ДДТ. Одним из продуктов его деградации является ДДЕ. Фермент, осуществляющий эту реакцию, назван ДДТ-дегидрохлориназой. Эту же реакцию (ДДТ \rightarrow ДДЕ) осуществляют и микроорганизмы. Окислительное дегалогенирование (б) с образованием двойной связи описано при разложении почвенными микроорганизмами этилендибромида, который превращается в этилен, а также при биотрансформации линдана. Дегалогенирование – гидроксילирование с участием молекулярного кислорода (в) – происходит при участии моно- и диоксигеназ.

Монооксигеназы, как показано, могут участвовать в деградации многими микроорганизмами хлорированных феноксиалкановых кислот. Бактериальная монооксигеназа в процессе гидроксилирования может отщеплять от ароматического кольца фтор.

Диоксигеназы могут участвовать в метаболизме, например, фторзамещенных ароматических соединений и гербицида пиклорама. Итак, метаболические превращения ксенобиотиков можно дополнительно классифицировать с учетом природы ферментов, участвующих в реакциях:

1) *окисление микросомальными ферментами*: гидроксилирование ациклических, ароматических и алициклических соединений, эпоксилирование, дезалкилирование, дезаминирование и сульфирование;

2) *восстановление микросомальными ферментами*: восстановление нитро- и азосоединений;

3) *немикросомное окисление*: дезаминирование, окисление спиртов и альдегидов, ароматизация алициклических соединений;

4) *немикросомное восстановление*, восстановление альдегидов и кетонов;

5) *гидролиз*: гидролиз сложных эфиров и амидов с участием микросомальных и немикросомальных ферментов;

б) *прочие реакции*: дегидроксилирование катехолов и гидроксамовых кислот, дегалогенирование, разрыв кольца, образование кольца, восстановление ненасыщенных соединений, восстановление дисульфидов в тиолы, окислительное расщепление мышьяковистых соединений в арсеноксиды и т. д.

4.3 Особенности метаболизма органических ксенобиотиков

У многих организмов, как уже отмечалось, описана окислительная активность цитохрома Р-450, который способен метаболизировать широкий круг ксенобиотиков. Отличия между организмами в их реакции на воздействие ксенобиотиков могут оказаться очень существенными за счет различной способности метаболизировать данные вещества. В рамках одного вида степень микросомной активности зависит от пола организма и этапа его развития. В различных органах – печени, кишечнике, легких и так далее – активность опять же разная.

В природе очень распространены процессы ферментативной модификации молекул, различных по химическому строению и физикохимическим свойствам ксенобиотиков, микроорганизмами. В основном микроорганизмы содержат большое количество ферментов, которые в свою очередь участвуют в процессах трансформации ксенобиотиков. Типичные реакции метаболизма ксенобиотиков микроорганизмами указывают на их идентичность с процессами, характерными для животных организмов. Многие ксенобиотики (например, ДДТ и некоторые другие пестициды) могут разлагаться рядом микроорганизмов только в условиях кометаболизма, т. е. при обеспеченности соответствующими косубстратами,

кофакторами и т. д. Так, в экспериментальных условиях метаболизм некоторых пестицидов значительно стимулировался добавками этанола, глюкозы и т. д. Во многих случаях в метаболизм сложных органических веществ вовлекается не одна, а несколько ферментативных систем микроорганизмов. По аналогии с животными данный процесс называется политрансформацией. В ряду микроорганизмов чаще всего встречаются штаммы, которые осуществляют неполную деградацию ксенобиотиков. Поэтому полное разрушение, например, пестицидов требуется, по большей части, совместного действия ряда организмов и абиотических факторов.

Немало важным является тот факт, что генетическая способность некоторых штаммов бактерий, которая напрямую зависит от наличия в клетках плазмид, разрушать тот или иной ксенобиотик. Было обнаружено, что один из штаммов почвенной бактерии *Alcaligenes paradoxus* содержит плазмиду, придающую способность разрушать широко распространенный гербицид 2,4-Д (дихлорфеноксиуксусная кислота). Показано, что эта плазида находится и у другого вида бактерий (*A. eutrophus*); она относится к группе плазмид с широким спектром хозяев.

Растения имеют способность к метаболическому превращению ксенобиотиков, однако, в отличие от животных, не содержат органа или специальной ткани, которая несла бы ответственность за их метаболизм. Ферменты катализирующие превращение ксенобиотиков находятся в различных частях растений. Также растениям свойственна функция запасать токсины в своих клетках в нетоксичной связанной форме (например, HCN связывается в виде цианистого гликозида). Еще одной характерной особенностью для растений является конъюгация с глюкозой; реже происходит конъюгация ксенобиотика с аминокислотой или белками. Установлена также конъюгация с лигнином. Чужеродные вещества, которые содержат фенольные либо азотистые группировки, способны биотрансформироваться прямым путем с последующим образованием гликозида. Тем не менее, в случае отсутствия у токсических веществ данных функциональных группировок в прекоконъюгационном процессе должно происходить их введение в структуру.

4.4 Факторы, влияющие на биотрансформацию ксенобиотиков

Процесс метаболизирования чужеродных соединений может проходить несколькими путями, при этом образуя множество метаболитов. Скорость, при которой проходит каждая из этих реакций, а также их относительная важность зависят от определенных факторов, в результате этого происходят изменения в картине метаболизма и возникают различия в токсичности.

К генетическим факторам относятся видовые различия и различия внутри одного вида. К физиологическим факторам, влияющих на метаболизм,

можно отнести возраст, пол, состояние питания, заболевания и т. д. А к факторам окружающей среды в свою очередь относятся: неблагоприятные условия, вызывающие стресс, облучение ионизирующей радиацией, температуру и т. д., содержание других ксенобиотиков. Важную роль играет зависимость скорости метаболизма ксенобиотиков от их природы (структуры).

Видовые различия и различия внутри одного вида. Различия процессов биотрансформации между видами могут быть количественными (идентичные реакции протекают с неодинаковой скоростью) и качественными (различные метаболические реакции).

Видовые различия в действии ксенобиотиков (лекарственных веществ) связаны, например, с особенностями реакций конъюгации у разных животных. Классическим примером служит конъюгация фенилуксусной кислоты. У человека и шимпанзе фенилуксусная кислота конъюгирует с глутамином, у большинства других млекопитающих – с глицином и глюкуроновыми кислотами, а у кур – с орнитином.

Кроме видовых различий, обнаружены различия между линиями внутри одного вида, как у животных, так и человека.

У некоторых людей ацетилирование протекает медленно, их называют «медленными ацетиляторами», а у других – «быстрых ацетиляторов» – в несколько раз быстрее.

Возраст. Процесс развития характеризуется резким увеличением активности ферментов, в том числе и отвечающих за метаболизм ксенобиотиков. Это является фактором адаптации новорожденных к новым условиям существования. У новорожденных отсутствуют микросомальные ферменты, в том числе и цитохром Р-450. Их появление происходит в течение первых дней после рождения и достигает максимума примерно через 30 дней (4 недели) у крыс, через 8 недель у человека. Таким образом, эмбрионы и новорожденные особенно чувствительны к токсикантам. Способность новорожденных синтезировать конъюгаты также заметно снижена, например, глюкурониды у них синтезируются достаточно медленно вследствие дефицита фермента глюкурония трансферазы. Микросомальные энзиматические системы плода и новорожденных можно стимулировать введением химических активаторов. Например, введение новорожденным крысам 3,4-бензопирена усиливает биосинтез глюкуронидов в печени.

Пол. У взрослых самцов чужеродные соединения метаболизируются быстрее, чем у взрослых самок. Это обусловлено действием половых гормонов на синтез ферментов микросомного окисления, так как эффект проявляется только при достижении половой зрелости и исчезает при кастрации животных. Инсектициды (альдрин, изодрин и гептахлор) быстрее метаболизируются в эпоксиды у самцов крыс по сравнению с самками. Так как эпоксиды более токсичны, чем исходные соединения, то самки менее подвержены токсическому действию этих соединений. Цитохром Р-450 состоит из набора изоэнзимов, а содержание некоторых из них зависит от пола.

Питание и диета. Активность энзимов метаболизма чужеродных соединений отчетливо зависит от питания животного. У мышей голодание приводит к уменьшению скорости гидроксилирования одних ксенобиотиков и увеличению других. У крыс, находящихся на диете с дефицитом белка, наблюдается уменьшение активности ферментов монооксигеназных систем.

Гормоны. Введение крысам тироксина вызывает уменьшение активности ферментов монооксигеназной системы. Напротив, стероидные гормоны стимулируют активность микросомных ферментов, в первую очередь благодаря индукции их синтеза.

Беременность. В конце беременности заметно уменьшается глюкуронидная конъюгация ксенобиотиков, вероятно, из-за наличия в тканях протестерона – ингибитора глюкуронилтрансферазной активности в печени и других тканях.

Остановимся подробнее на факторах окружающей среды.

Стресс. К стрессовым состояниям и увеличению микросомального окисления, зависящего от НАДФН, т. е. интенсивность метаболического превращения повышается, относятся неблагоприятные внешние условия.

Ионизирующая радиация вызывает типичную стрессовую ответную реакцию. В этой связи следовало бы ожидать, что подобно другим стрессовым факторам она приведет к активированию метаболизма ксенобиотиков. Однако ионизирующая радиация также подавляет образование НАДН и НАДФН, и поэтому возможно нарушение микросомального окисления в печени. В действительности, ионизирующая радиация приводит к угнетению гидроксилирования стероидов.

Температура. Скорость течения различных биологических процессов изменяется в зависимости от изменения температуры. Температурный коэффициент Q_{10} показывает, насколько меняется скорость (V) того или иного процесса при изменении температуры на $10\text{ }^{\circ}\text{C}$:

$Q_{10} = V_1/V(t-10)$, где Q_{10} для физико-химических процессов находится в интервале 1,1–1,5, для химических реакций – 2–3, а для отдельных биохимических процессов и выше.

С изменением температуры изменяется реактивность организма, например частота и сила сердечных сокращений. Это, в свою очередь, приводит к изменению реакции на действие ксенобиотика.

Интенсивность биотрансформации ксенобиотиков возрастает при предварительном охлаждении экспериментальных животных, при этом в крови у них возрастает уровень гормона щитовидной железы (индуктор метаболизма ксенобиотиков), а в печени – содержание цитохрома P-450.

Хроническая гипертермия также сопровождается изменением токсикокинетических характеристик многих ксенобиотиков.

Как правило, процессы метаболического превращения в значительной степени зависят от температуры окружающей среды для ксенобиотиков, влияющих на температуру тела. Так, токсичность ФОС (понижают

температуру тела) для крыс снижается при содержании животных в условиях компенсируемой гипертермии (до 30 °С).

Чужеродные соединения. Активирование метаболизма чужеродных соединений введением других ксенобиотиков, таких как медикаменты, пестициды и полициклические углеводороды, хорошо известно и широко изучается в связи с отношением этого феномена к лекарственному синергизму и толерантности, а также индукции ферментов и канцерогенезу. Активирование микросомальных ферментов ксенобиотиками у многих видов (человек, крысы, мыши, кролики, собаки) в различных тканях (печень, почки, легкие, кишечник) может рассматриваться как регуляторный механизм метаболизма ксенобиотиков.

Ксенобиотики оказывают стимулирующий эффект путем увеличения количества микросомальных ферментов, в том числе цитохрома P-450 и НАДФН-цитохром с-редуктазы. Это может происходить вследствие увеличения поверхности мембраны, скорости синтеза ферментов и в ряде случаев уменьшения скорости их распада.

Для соединений, стимулирующих микросомальные ферменты, характерна высокая растворимость в липидах и медленная скорость метаболизма. Полярные соединения не стимулируют микросомальные ферменты, а липидорастворимые соединения, которые легко метаболизируются, также не вызывают стимулирования до введения повторных доз.

Соединения, разрушающие мембрану эндоплазматического ретикула, в которую встроены ферменты биотрансформации, также их ингибируют.

Различные ингибиторы по-разному действуют на микросомальные ферменты, что указывает на возможность существования нескольких механизмов ингибирования. Ингибирующий и стимулирующий эффекты ксенобиотиков часто приводят к изменению токсичности и фармакологической активности.

4.5 Неорганические ксенобиотики. Образование хелатных комплексов

Известно много веществ (лигандов), способных связываться с металлами. Они часто образуют с ними хелатные соединения. Если металл оказывается заключенным в лиганде между такими элементами, как N, O или S, то образуется хелатное кольцо.

При содержании двух электронодонорных групп заряд катиона металла при образовании хелатного соединения не меняется (этилендиамин). Лиганды могут содержать также одну электронодонорную и одну анионную группы, как в глицине. В этом случае заряд металла уменьшается на единицу. И наконец, лиганд может содержать две анионные группы (например, щавелевая кислота), в этом случае заряд металла уменьшается на две единицы. Образование хелатных связей атомами кислорода и азота

происходит обычно лишь в тех случаях, когда при этом получаются пяти- и шестичленные циклы.

Для оценки прочности связей (варьирующейся в широких пределах для разных комплексов) применяют константы устойчивости, характеризующие равновесие между одним или несколькими лигандами и одним ионом металла, подчиняющееся закону действия масс.

Ионный радиус. Повышение сродства к хелатирующим агентам является следствием уменьшения ионного радиуса. Эта зависимость позволяет объяснить последовательность расположения металлов в приведенном выше ряду. С увеличением валентности металла происходит уменьшение его радиуса, поэтому Fe^{3+} имеет большее сродство, чем Fe^{2+} , и ионы трехвалентных металлов располагаются в начале ряда, тогда как одновалентные – в конце. Приведенный порядок увеличения сродства металлов к хелатирующим агентам сохраняется для большинства лигандов.

Степень ионизации. Хелатообразование зависит от степени ионизации хелатообразующих агентов. Вещества, которые обладают минимальным сродством к металлам (на что указывает более низкая константа устойчивости), из-за различий в значениях pK_a способны образовывать куда больше анионов, нежели чем другие агенты.

В данном случае вещество, которое обладает минимальным сродством к металлу, способно присоединить большое количество катионов металла, чем вещества, у которых данное сродство максимальное. Это можно объяснить тем, что для хелатообразования требуется не только присутствие сродства между лигандом и металлом, а также довольно быстрое образование анионов лиганда из агента (или молекул лиганда). Следующим образом, имеется своего рода конкуренция между константами устойчивости и константами ионизации.

Большая часть металлов легче соединяется с лигандами, которые содержат кислород, чем серу. Однако Cu^+ , Ag^+ , Hg^{2+} , As^+ и Sb^{3+} отдают предпочтение сере; у Cu^{2+} , Ni^{2+} и Co^{2+} сродство к сере несколько выше, чем к кислороду, если сера находится в неионизированном состоянии, как, например, в органических сульфидах.

Окислительно-восстановительный потенциал. Еще одним фактором, влияющим на относительное сродство ряда металлов, является изменение окислительно-восстановительного потенциала металла, вызванного образованием хелатных соединений с металлами, имеющими переменную валентность (например, Cu, Fe, Co, Mn, Mo, V). Вследствие хелатообразования такие металлы могут даже изменять первоначальную валентность.

Следует помнить, что величины потенциалов колеблются от +2 В для наиболее сильных окислителей до - 2 В для самых сильных восстановителей. В качестве примера можно привести соединения кобальта. Соли двухвалентного кобальта обычно устойчивы в водных растворах, тогда как соли трехвалентного кобальта мгновенно разлагаются водой с выделением

кислорода. Тем не менее, после образования хелатного соединения с этилендиамином потенциал падает настолько резко, что комплекс с двухвалентным кобальтом легко окисляется до более стабильного соединения.

К другим факторам, изменяющим избирательности органического лиганда металлом, относятся распределение электронов в лиганде, повышение реакционной способности активного центра лиганда, изменение конформации лиганда, обеспечение возможности присоединения или отрыва электрона, увеличение липофильности лиганда и, следовательно, его способности проникать в живую клетку.

4.6 Металлы в живой клетке

Живые организмы нуждаются в катионах металлов, обеспечивающих протекание многих жизненно важных процессов. Более того, многие из этих металлов необходимы для всех форм жизни. Медь, железо, молибден, кобальт и иногда марганец принимают участие в окислительно-восстановительных процессах; действие цинка, магния и марганца связано с процессами гидролиза и переноса групп; кальций играет наиболее важную роль при создании гибких или жестких структур, а также может инициировать реакцию, вызывая, по-видимому, структурные изменения (подобное действие иногда проявляет и магний), является вторичным мессенджером. Натрий и калий, благодаря их распространенности, служат переносчиками заряда; они очень слабо связываются и поэтому могут быстро обмениваться.

В общем случае, если организм получает слишком мало металлов, ему наносится тяжелый ущерб. Это объясняется тем, что в организме содержится множество ферментов, которые могут функционировать только в присутствии тяжелых металлов, хотя бы в следовых количествах. Однако если организм получает слишком много металла, то наступает вторая фаза, связанная с токсическим действием избыточного количества.

Рост микроорганизмов также часто зависит от концентрации одного или нескольких катионов металлов в питательной среде: следует избегать как избыточных, так и недостаточных концентраций, так как в любом случае рост будет замедлен.

ЛЕКЦИЯ 5

ОБЩИЙ АДАПТАЦИОННЫЙ СИНДРОМ В КСЕНОБИОЛОГИИ

- 5.1 Стадии общего адаптационного синдрома.
- 5.2 Общий адаптационный синдром и сила стрессора.
- 5.3 Механизм и роль окислительного стресса
- 5.4 Механизмы повреждения клетки.
- 5.5 Ксенобиотики – направленные регуляторы гибели клеток.

5.1 Стадии общего адаптационного синдрома

Стресс-реакция – это стереотипная реакция организма на воздействие факторов внешней и внутренней среды. Книга посвящена ксенобиологии, в следствии с чем концепция стресс-синдрома (общего адаптационного синдрома) будет рассмотрена применительно к действию ксенобиотиков. Концепция стресса была разработана австрийско-канадским ученым Гансом Селье (1934) (рисунок 5.1).



Рисунок 5.1 – Стресс по Г. Селье. (Видео 7 мин 18 с)
<https://www.youtube.com/watch?v=99EXb2O>

Стресс-реакция для сильных раздражителей включает несколько стадий.

Реакция тревоги наблюдается двое 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 освобождения строительных белков для последующего восстановления разрушенных стрессором молекул или структур и мобилизации защитных сил организма. К стрессорам относятся ксенобиотики, обладающие тропностью к разным клеткам и тканям организма:

- местно-раздражающее действие (раздражители обонятельных кислоты, щелочи, вкусовых рецепторов);
- инициация нарушений основных физико-химических констант организма (рН, осмотическое давление, вязкость и др.) за счет поступления избытка неорганических поллютантов;
- за счет поступления нейротрансмиттерных, наркотических и других

нейротропных веществ происходит нарушение механизмов нейроэндокринной и гуморальной регуляции функций организма;

- взаимодействие с различными элементами системы иммунитета, приводящее к нарушению специфических механизмов резистентности организма (яды растительного и животного происхождения, стероиды, лектины и другие модуляторы);

- инициация нарушений основных констант метаболизма (концентрация глюкозы, альбуминов, билирубина и др.) ксенобиотиками, модулирующими активность ключевых ферментов метаболизма путем поступления ионов, фенольных соединений, пептидов;

- сбой 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;

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

Стадия резистентности выражается повышенной устойчивостью организма к действию стрессора. На этой стадии функционируют различные механизмы, поддерживающие удовлетворительное состояние лимфоидной системы, нейрогуморальной регуляции функций организма, обмена веществ, защитных систем организма. Центральным механизмом является повышенное образование глюкокортикоидных гормонов, которые обеспечивают поддержание нормальной концентрации глюкозы за счет глюконеогенеза. Нормальная концентрация глюкозы необходима для глюкозозависимых клеток, не имеющих запасов гликогена (эритроцитов и нейронов). Очевидно, что при гипогликемии нарушение функции этих клеток вызовет каскад нарушений в системе гомеостаза организма. Многие токсические вещества вызывают гипогликемическую реакцию и потом стойкую гипогликемию как отражение несостоятельности механизмов резистентности организма; для восстановления таких механизмов применяют экзогенные препараты – глюкокортикоиды.

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

5.2 Общий адаптационный синдром и сила стрессора

Около 45 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;
- в) стресс-реакцию – на сильные чрезвычайные воздействия.

Данная классификация нужна для понимания действия ксенобиотиков, при их хроническом поступлении в организм. В самом деле, при поступлении малых концентраций ксенобиотиков или постепенном повышении их концентрации до определенного предела может происходить активация защитных механизмов организма. После такой «тренировки» организм становится устойчивым к действию разных стрессоров. Реакция активации наступает при средней силе раздражителя: у молодых людей наблюдается увеличение массы тимуса, повышение секреции гормонов коры надпочечников до верхней границы нормы и др. В итоге достигается такое состояние неспецифических защитных сил организма, что обеспечивает общее повышение резистентности. Это повышения работоспособности спортсменов, космонавтов, диспетчеров, работников МЧС, полярников. Но, граница между средней и высокой интенсивностями воздействия раздражителей весьма индивидуальна. При чрезвычайной силе раздражителя развиваются патологические процессы заболеваний пищеварительного тракта (язвы), сердечно-сосудистой системы (гипертензия), центральной нервной системы (нервно-психические заболевания).

Анализируя хроническое действие ксенобиотиков (пестицидов, нитратов, гербицидов и др.), нужно изучить возможность организма приспосабливаться к действию поступающих из внешней среды химических веществ. Это явление часто обозначают как способность 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.

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

5.3 Механизм и роль окислительного стресса

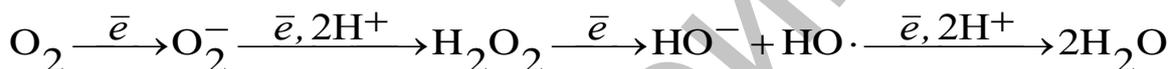
Свободно-радикальное окисление. Под свободными радикалами понимают молекулу или ее часть, имеющую *неспаренный электрон на молекулярной или на внешней атомной орбите*. Появление неспаренного электрона – реализация у молекулы свободной валентности (рисунок 5.2).



Рисунок 5.2 – Реакция свободных радикалов.
(Видео 13 мин 49 с)

<https://www.youtube.com/watch?v=wT9TXJITGDg>

Свободные радикалы реакционноактивны и вступают в химические реакции для приобретения недостающего электрона. Полное восстановление O_2 до H_2O требует присоединения 4 электронов: $O_2 + 4e^- + 4H^+ \rightarrow 2H_2O$.



При неполном восстановлении (т.е. присоединении 1, 2 или $3e^-$) образуются свободно-радикальные формы кислорода: $O_2^{\cdot -}$ – супероксидный анион-радикал; HO^{\cdot} – гидроксильный радикал (RO^{\cdot} – алкоксильный радикал), $\cdot O_2H$ – гидрпероксильный радикал.

К реактивным формам кислорода относят оксид азота (NO^{\cdot}), пероксинитрит ($ONOO^-$) и озон. По L. Flohe и H. Budde (2006) в клеточной биологии под свободными радикалами понимают малые высоко реактивные O-, N-, S- и C-центровые радикалы, которые участвуют в *оксидативном* или *нитросативном стрессе*. Нитросативный стресс характеризуется суперпродукцией NO^{\cdot} , который часто усугубляет эффекты избыточной продукции супероксидного аниона.

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 пероксидном окислении липидов (ПОЛ). Этот процесс важен для развития патологических состояний, связанных с повреждением мембран. Схема цепных реакций:

1. Инициация при действии R^{\cdot} , металлов, излучений: $X + RH \rightarrow R^{\cdot} + XH$.
2. Удлинение, разветвление: $R^{\cdot} + O_2 \rightarrow ROO^{\cdot}$ (пероксидный радикал).
 $ROO^{\cdot} + RH \rightarrow R^{\cdot} + ROOH$ (гидроперекись) и т.д.
3. Терминация (обрыв цепи): $ROO^{\cdot} + R_1^{\cdot} \rightarrow ROOR_1$; $R^{\cdot} + R_1^{\cdot} \rightarrow RR_1$.

Применительно к фрагменту ненасыщенной жирной кислоты можно показать ранние, средние и поздние продукты пероксидного 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; конечный продукт ПОЛ – малоновый диальдегид. Эти процессы лежат в основе повреждения мембран клеток.

Для лабораторной диагностики ряда патологических состояний перспективно определение в выдыхаемом воздухе этана, который выделяется при окислении ω_3 -жирных кислот, например, α -линоленовой 18:3, $\Delta^{9,12,15}$, а также пентана – при окислении ω_6 -жирных кислот, например, линолевой 18:2, $\Delta^{9,12}$ или арахидоновой 20:4, $\Delta^{5,8,11,14}$.

Свободнорадикальные процессы лежат в основе биохимических механизмов неспецифической резистентности организма, определяемой специальными клетками тканей и крови.

Типичным свободнорадикальным процессом является защитная функция *фагоцитов*. Свободнорадикальный процесс при окислительном стрессе начинается от НАДФН оксидазы – трансмембранного цитохром *b* содержащего флавопротеина (gp91)^{phox}: $\text{НАДФН} + \text{O}_2 \rightarrow 2\dot{\text{O}}_2^- + \text{НАДФ}^+ + \text{H}^+$. Супероксидный анион является не очень агрессивным радикалом. Как слабое основание он ассоциируется в супероксидный радикал с рК 5. При низких значениях рН в вакуолях фагоцитов происходит спонтанная дисмутация: $\dot{\text{O}}_2\text{H} + \dot{\text{O}}_2^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$ и $\dot{\text{O}}_2\text{H} + \dot{\text{O}}_2\text{H} \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$. При нейтральном значении рН для превращения супероксидного аниона требуется супероксиддисмутаза. Это завершение свободнорадикального процесса. Однако, образованная перекись водорода или гидропероксида (ROOH) могут вновь образовать агрессивные гидроксильный или алкоксильный радикалы: $\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2\dot{\text{O}}\text{H}$ и $\text{ROOH} \rightarrow \dot{\text{O}}\text{H} + \text{R}\dot{\text{O}}$.

Возникает вопрос, сколько в клетке содержится $\dot{\text{O}}_2^-$? Подсчитано, что в оптимальных условиях при 37 °С клетки кишечной палочки (*E. coli*) поглощают примерно 6×10^6 молекул кислорода в секунду. Около 0,1% кислорода превращается в супероксидный анион. Клетка может аккумулировать 240 мкмоль/мин супероксидного аниона. 95% $\dot{\text{O}}_2^-$ обезвреживается с помощью супероксиддисмутазы и 5% остается для взаимодействия с молекулами-мишенями (I. Fridovich, 2001).

В *полиморфноядерных лейкоцитах* при окислительном стрессе миелопероксидаза приводит к образованию гипохлорита: $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Cl}^- \rightarrow \text{OCl}^- + \text{H}_2\text{O}$. Затем возможны превращения: $\text{Cl}^- + \text{OCl}^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{Cl}_2 + \text{OH}^-$ и $\text{Cl}_2 \rightarrow \dot{\text{Cl}} + \dot{\text{Cl}}$. Эти молекулы оказывают бактерицидное действие. Кроме этого гипохлорит и перекись водорода могут генерировать синглетный кислород

при ультрафиолетовом облучении, который способен окислять ненасыщенные жирные кислоты.

В *макрофагах* возможна синхронная продукция двух радикалов \dot{O}_2^- и $NO\cdot$, которые могут образовать пероксинитрит: $\dot{O}_2^- + NO\cdot \rightarrow ONOO^-$. Пероксинитрит, не являясь радикалом, участвует в бактерицидном эффекте. При закислении среды он может вновь создать агрессивные свободные радикалы: $HOONO \rightarrow \dot{O}H + NO_2\cdot$.

Патологии, связанные с повреждениями свободно-радикального генеза: атерогенез, бронхит, эмфизема, болезнь Паркинсона, мышечная дистрофия Дюшена, рак шейки матки, алкогольное повреждение печени, диабет, острое повреждение почек, синдром Дауна, цереброваскулярные заболевания, ишемия, реперфузионные нарушения.

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

1. *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.

2. *Ферментативная защита* включает фермент супероксиддисмутазу (в цитозоле, ядрах и лизосомах простетическая группа – Cu^{2+} , Zn^{2+} , в митохондриях и у бактерий – Mn^{2+}) $\dot{O}_2^- + \dot{O}_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$. Перекись водорода обезвреживается в каталазной или пероксидазной (чаще глутатионпероксидазной) реакциях. Активатор реакции – Se. В продукты питания добавляют антиоксидантные добавки: β -каротин, α -токоферол, ВНА – бутиловый гидроксианизол, ВНТ – бутиловый гидрокситолуен. Для профилактики радиационных поражений используют комплексы витаминов А, Е, С и β -каротин, Е, С.

Окислительный и восстановительный стресс. В настоящее время не вызывает сомнения факт образования различных АФК при нормальных физиологических условиях. В большинстве работ, посвященных изучению регуляторной и токсической роли АФК, термин «окислительный стресс» используется для обозначения «чрезмерного» образования АФК в клетке.

При окислительном стрессе концентрация АФК повышается и может поддерживаться на новом уровне постоянно. Такое повышение концентрации АФК может быть вызвано активацией систем генерации АФК или снижением активности АОС. АФК в высоких концентрациях играют важную роль в развитии старения и многих заболеваний человека, в том числе кардиомиопатии, атеросклероза, нейродегенеративных заболеваний, инфаркта и инсульта и многих других, а также при действии многих ксенобиотиков. В литературе описано свыше 200 заболеваний, при которых

окислительный стресс наблюдается на начальных стадиях или имеет место в течение всего периода протекания заболевания.

Становится очевидным, что кратковременное повышение концентрации АФК может иметь различные сигнальные функции, как, например, индуцирование изменения концентрации несвязанных ионов кальция. Постоянно повышенный уровень внутриклеточной концентрации несвязанных ионов кальция может приводить к гибели клеток. Показано, что антиоксидант *L-ацетилцистеин* вызывает апоптоз гладкомышечных клеток мыши и человека. В настоящее время получен ряд данных, указывающих на увеличение концентрации *глутатиона* в крови онкологических больных и в клетках опухолевой ткани. Также показано повышение содержания *аскорбиновой кислоты* в раковых клетках. Таким образом, функции окислителей и восстановителей в организме разнообразны и определяются их концентрацией. Весь набор окислителей и восстановителей формирует редокс-состояние клеток и тканей, для количественной характеристики которого необходимо определение ряда физико-химических параметров.

5.4 Механизмы повреждения клетки

Клетка – основная структурная единица организма (рисунок 5.3). Поэтому нужно 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) содержит нарушение энергопродуцирующей функции митохондрий при действии разобщителей дыхания и окислительного фосфорилирования АДФ, ингибиторов окислительного фосфорилирования;
- токсический тип (микросомальный тип) определяется действием

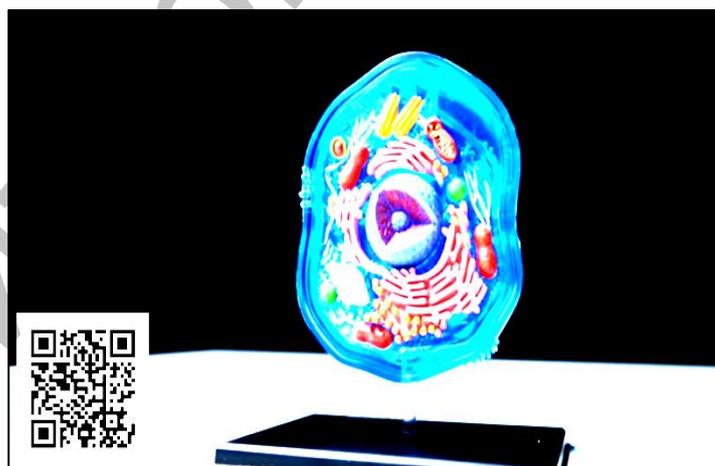


Рисунок 5.3 – Тайная жизнь клетки.
(Видео 26 мин 5 с)

<https://www.youtube.com/watch?v=X70fs9oUzf0>

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.

Существуют типы гибели клеток – некроз (при действии экстремальных факторов, прежде всего, химической природы) и апоптоз (запрограммированная гибель клеток). Апоптоз – активный, генетически контролируемый процесс, который нужен для удаления поврежденных, стареющих и патологических клеток в организме (рисунок 5.4). Морфологически апоптоз выражается сжатием клетки, фрагментацией ядра, отпочковыванием цитоплазмы и формированием апоптотических телец. Подобно митозу, апоптоз является нормальным клеточным феноменом, регулирующим число клеток тканей взрослого организма (митоз вызывает репликацию клеток, гиперплазию и гипертрофию, апоптоз – потерю клеток, гипоплазию и атрофию органа) (рисунок 5.5).

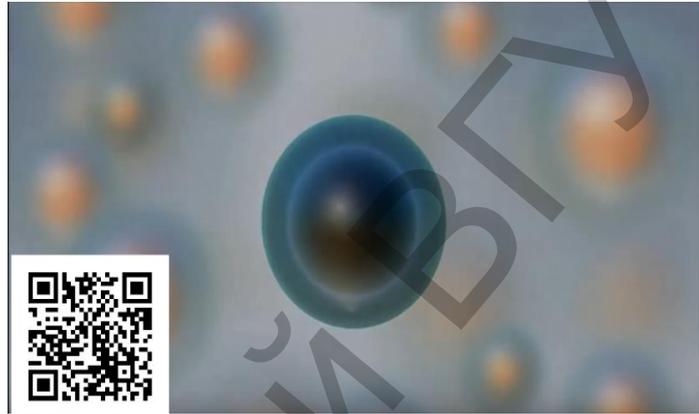


Рисунок 5.4 – Апоптоз.
(Видео 4 мин 3 с)

<https://www.youtube.com/watch?v=1r3RXnOXsJ0>

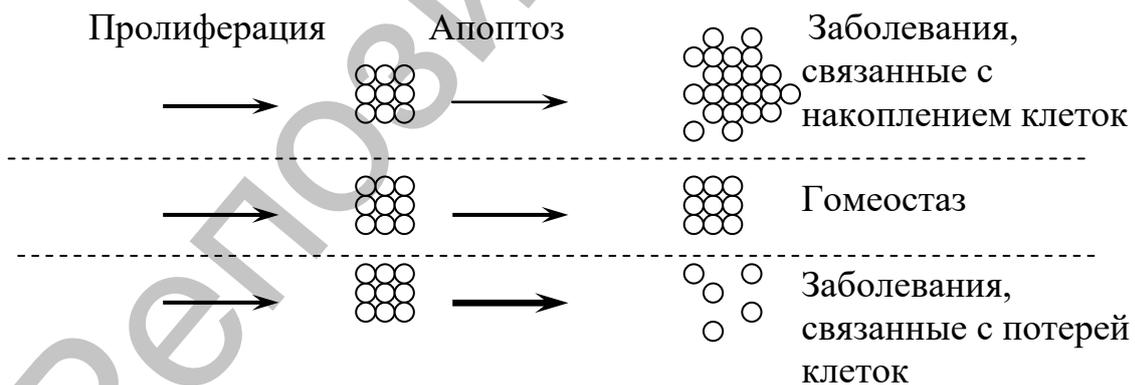


Рисунок 5.5 – Влияние пролиферации и апоптоза на гомеостаз

Супрессия, экспрессия или мутация генов, ответственных за апоптоз, вызывает развитие заболеваний. Заболевания, которые связаны с нарушением апоптоза, делят на группы: 1) при которых повышается выживаемость клеток (ингибирование апоптоза); 2) при которых отмечается усиленная гибель клеток (активация апоптоза) (рисунок 5.6, таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Заболевания, связанные с ингибированием и индукцией апоптоза

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

Индукторы и ингибиторы апоптоза представлены в таблицах 5.2 и 5.3.

Таблица 5.2 – Индукторы апоптоза

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

Таблица 5.3 – 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	Cowpox virus <i>сrтA</i>	
Цинк	Вирус Эпштейна-Барр <i>BHRF1, LMP-1</i>	
Эстрогены	Вирус африканской свиной лихорадки <i>LMW5-HL</i>	
Андрогены	Вирус герпеса $\gamma 1$ 34.5	

Морфологические признаки апоптоза (рисунок 5.6).



Рисунок 5.6 – Схема морфологических изменений при апоптозе

Ранним морфологическим признаком апоптоза является утрата межклеточных контактов и специализированных мембранных структур клетки (микроворсинки). В то же время наблюдаются конденсация хроматина (образует полное или почти полное кольцо на периферии ядра), пикноз и фрагментация ядра. Получается агрегация органелл цитоплазмы (особенно митохондрий и эндоплазматического ретикулума), которые остаются интактными. Потеря внутриклеточной жидкости и ионов связано с уменьшением объема цитоплазмы. Эти превращения провоцируют 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 сложно, потому что:

- 1) апоптоз наблюдается в единичных клетках;
- 2) апоптотические тельца имеют малые размеры и не могут быть идентифицированы в световом микроскопе;
- 3) апоптотические тельца быстро фагоцитируются или элиминируются;
- 4) отсутствует воспаление в окружающих тканях;
- 5) апоптоз часто трудно дифференцировать с некрозом (таблица 5.4).

Таблица 5.4 – Признаки некроза и апоптоза

Апоптоз	Некроз
Запрограммированная гибель.	Гибель при ишемии, действии повреждающих факторов, включая ксенобиотики.
Сморщивание и уменьшение размеров клетки.	Набухание и увеличение размеров клетки.
Конденсация цитоплазмы и уплотнение гранул.	Лизис гранул, набухание и разрыв мембран.
Пикноз, фрагментация ядер.	Набухание ядер.
Методом электрофореза удается выявить фрагментацию ДНК (ДНК – лестница).	Неупорядоченная деградация ДНК.
Процесс требует затрат энергии.	Некроз не требует затрат энергии.

5.5 Ксенобиотики – направленные регуляторы гибели клеток

Процесс запрограммированной гибели клеток – апоптоз открывается рядом внеклеточных факторов (индукторы апоптоза, таблица 5.2). Среди которых видное место занимают ксенобиотики. Обнаружено целое семейство внутриклеточных белковых факторов CD95 (рецептор и фактор роста нервов, В-клеточный антиген CD40, маркер активации Т-лимфоцитов CD27). «Домен смерти» – ряд белков имеющую последовательность во внеклеточной части молекулы (рисунок 5.7). Он необходим для индукции цитотоксического сигнала, т.е. химического сигнала начала гибели клетки. Цитоплазматический С-конец CD95 содержит «домен спасения», удаление которого усиливает цитотоксическую активность рецептора. 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. Препараты, повышающие уровень Ca^{2+} (ионофоры) вызывают апоптоз ряда клеток (например, тимоцитов). Активация Ca^{2+} -зависимой трансклутаминазы (тип II) является нужным и характерным биохимическим признаком апоптоза (маркер апоптоза). Данный фермент действует в перекрестном сшивании мембранных белков, что приводит к сморщиванию цитоплазматических гранул и другим морфологическим признакам апоптоза.



Рисунок 5.7 – Программируемая клеточная гибель. (Видео 7 мин 52 с)

<https://www.youtube.com/watch?v=pf2yy9X>

Еще одним нужным белком, через который проходит 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 G₁ клеточного цикла. Если они входят в S-фазу, то подвергаются апоптозу. 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, которая основанна на принципах ксенобиологии. Ксенобиотики – противоопухолевые препараты являются аналогами пуриновых и пиримидиновых оснований, интеркаляторами (встраивание во вторичную структуру ДНК между плоскостями оснований), антимаболитами и другими соединениями. Сложность заключается в повреждении не только опухолевых клеток, но и здоровых, потому что химизм взаимодействия ксенобиотиков с молекулами-рецепторами (мишенями) одинаков в разных типах клеток.

В последние годы начали акцентировать взаимодействие ксенобиотиков с ферментом теломераза. Данный фермент обеспечивает восстановление длины теломерного (концевого) участка хромосомной ДНК. Безусловно, 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. Теломеры теряют способность поддерживать целостность хромосомы, в ней может происходить нарушение структуры ДНК, несовместимое с нормальным существованием клетки после достижения определенной критической длины. В клетках нормальных тканей человека теломераза пассивна, 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 не ограничена. Поэтому теломераза присутствует в опухолевых клетках, действие антителомеразных ксенобиотиков не будет распространяться на здоровые клетки. В результате химиотерапия опухолей будет лишена основного побочного эффекта – повреждения здоровых клеток.

Для некротического типа гибели клеток свойственно 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 вторично.

ЛЕКЦИЯ 6 МЕТАБОЛИЗМ КСЕНОБИОТИКОВ

- 6.1 Метаболизм ксенобиотиков. Основные механизмы его регуляции.
- 6.2 Характеристика лекарств с позиции ксенобиологии.
- 6.3 Влияние повреждающих факторов на плод. Фармакокинетика ксенобиотиков.
- 6.4 Этапы превращения ксенобиотиков описываемые LADME-системой

6.1 Метаболизм ксенобиотиков. Основные механизмы его регуляции

Существует три основных механизма регуляции метаболизма (рисунок 6.1): 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).

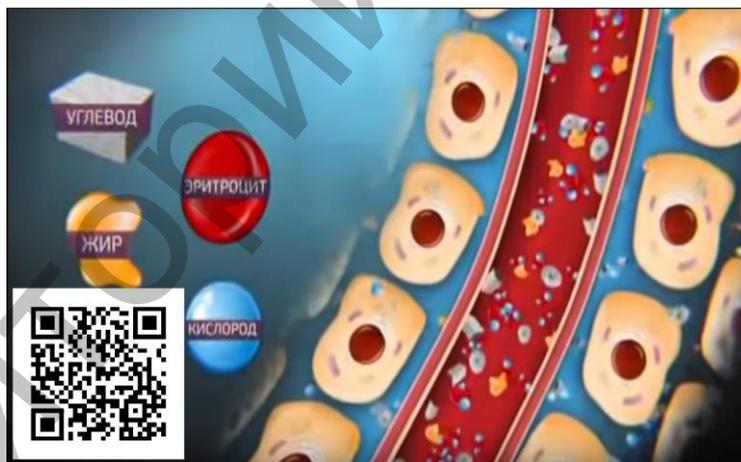


Рисунок 6.1 – Что такое метаболизм. (Видео 5 мин 42 с)
<https://www.youtube.com/watch?v=JudNSGMBtgk>

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; компартиментализация 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.

6.2 Характеристика лекарств с позиции ксенобиологии

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 (рисунок 6.2).

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).



Рисунок 6.2 – Лекарства во время беременности.
(Видео 3 мин 54 с)

https://www.youtube.com/watch?v=WYY4ISFPv_E

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 (таблица 6.1). Препараты, относящиеся к категории D (таблица 6.2), 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 6.1 – Лекарственные средства, абсолютно противопоказанные в период беременности (категория X)

Фармацевтическое средство	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, ко-солапость
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, тигазон, ацитретин)	Аномалии конечностей, черепно-лицевых отделов, аномалии сердца и ЦНС, мочеполовой системы, недоразвитие ушных раковин

Таблица 6.2 – Лекарственные средства, обладающие тератогенным действием (категория D)

Фармацевтическое средство	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
Антитиреоидные	
Метимазол	Зоб, изъязвление 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

6.3 Влияние повреждающих факторов на плод. Фармакокинетика ксенобиотиков

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 (рисунок 6.3);

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

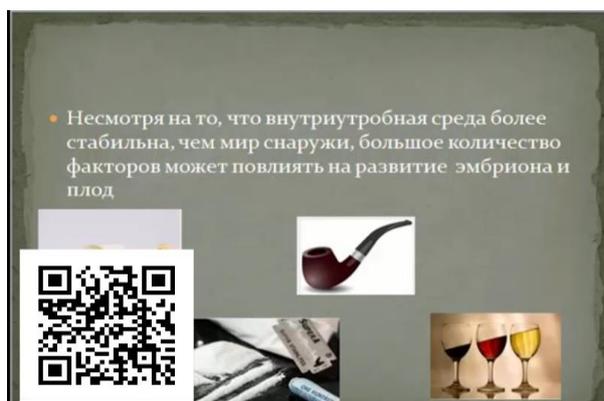


Рисунок 6.3 – Влияние вредных факторов на плод. (Видео 13 мин 23 с)

https://www.youtube.com/watch?v=j31hyT_MC

ферментные электроды (электрохимические датчики, на которые нанесен слой иммобилизованного фермента) и методы сухой химии (слои реагентов и ферментов, при прохождении через которые происходит реакция и образуется окрашенное вещество). Наибольшее распространение получил иммуноферментный анализ для определения природных лекарственных веществ и ксенобиотиков. Суть его в том, что молекула фермента, соединенная с антигеном или антителом, служит индикатором реакции антиген – антитело в среде. Измеряя активность фермента, можно сказать, сколько молекул антигена вступило в иммунохимическую реакцию с антителом. Биотехнология лекарственных препаратов предполагает использование иммобилизованных ферментов в синтезе лекарств. За счет специфичности ферментов в оптимальных условиях ферментативной реакции достигается целенаправленный синтез вещества. Генно-инженерная биотехнология использует микробные клетки и гибридомы для обеспечения точного синтеза пептидов и белков. Кроме того, создаются новые технологические формы для доставки веществ: липосомы (слияние с мембраной или 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.

6.4 Этапы превращения ксенобиотиков описываемые LADME-системой

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;
- 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 экстравакулярные 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 pH среды введения влияет на их ионизацию (pH 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 – лекарственные вещества против градиента концентрации (гексозы, аминокислоты, рибофлавин, сердечные гликозиды).
- конвекционный транспорт – это перенос малых молекул из клетки в кровь через заполненные молекулами воды поры в мембране (мочевина). Все эти четыре способа переноса требуют, чтобы на абсорбционной стороне мембраны лекарство было в виде истинного раствора.
- методом везикулярного чрезмембранного транспорта переносятся жирорастворимые витамины А, К, Д, Е, жир, крахмал.

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

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

ные луковицы и потовые железы. Через легкие в организм поступают летучие вещества и газы (ингаляции, аэрозоли, эфир).

Известны два специфических барьера организма: гематоэнцефалический и плацентарный (рисунок 6.4). 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.

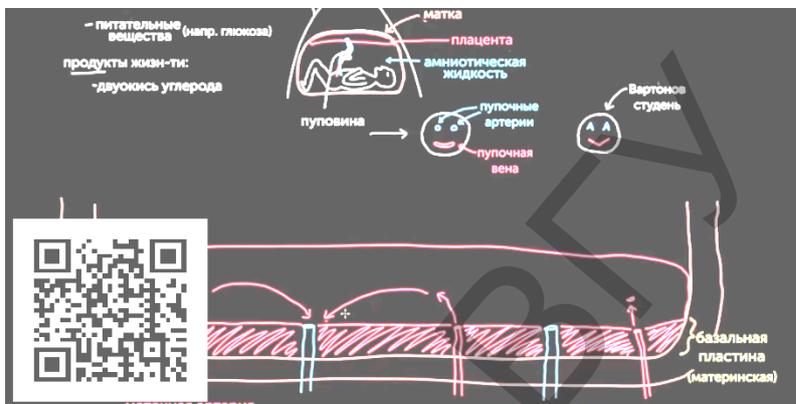


Рисунок 6.4 – Знакомство с плацентой. (Видео 11 мин 33 с)
<https://www.youtube.com/watch?v=sWXaKkoEVqI>

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 (рисунок 6.5). 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.

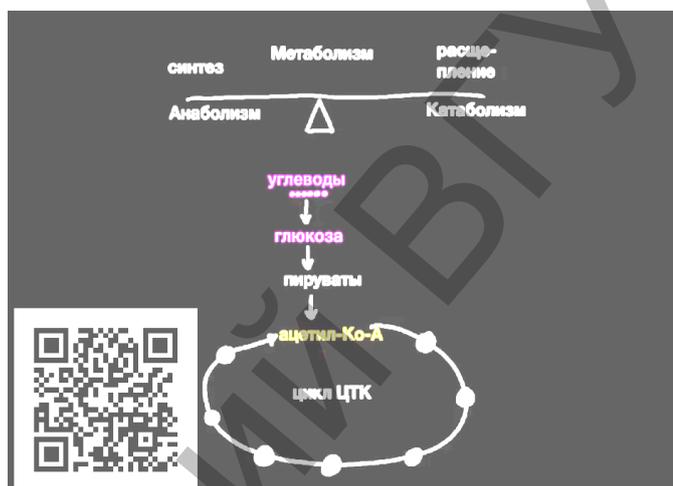


Рисунок 6.5 – Метаболизм. Рост и обмен веществ. (Видео 7 мин 27 с)

<https://www.youtube.com/watch?v=TI3aHUNd-fM>

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 гидроксильровании превращается в неактивный метаболит параоксифенил – этилбарбитуровую кислоту.
4. Появление биологической активности – фталазол гидролизуеться в организме с образованием активного норсульфазола.
5. Изменение биологической активности – антидепрессант ипрониазид при дезалкилировании превращается в противотуберкулезный препарат изониазид.

6. Усиление биологической активности: усиление антидепрессивной активности имипрамина при его деметилировании в 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, взаимодействующий 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. Этому типу конъюгации подвергаются вещества, имеющие свободную аминогруппу (серотонин, гистамин, сульфаниламиды, гидразиды изоникотиновой кислоты и др.). $\text{R-NH}_2 + \text{ацетил-КоА} \rightarrow \text{R-NH-CO-CH}_3 + \text{HS-КоА}$.

4) Метильная конъюгация; источником метильных групп является S-аденозилметионин, ферменты – метилтрансферазы. Метильной конъюгации подвергаются фенолы, амины, тиоловые соединения. Образуются соответственно O-, N- и S-метилвые конъюгаты. Процесс наиболее интенсивен в печени. $R-OH + CH_3-S-AM \rightarrow R-O-CH_3 + S-ГМ$.

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 \rightarrow бензоил-КоА.

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

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

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.

ЛЕКЦИЯ 7

АЛИМЕНТАРНАЯ КСЕНОБИОЛОГИЯ

- 7.1 Содержание ксенобиотиков в пище.
- 7.2 Удобрения и биогенные элементы.
- 7.3 Синтетические органические соединения в окружающей среде.
- 7.4 Полициклические ароматические углеводороды.
- 7.5 Природные токсины некоторых продуктов питания.
- 7.6 Синтетические сахарозаменители.
- 7.7 Пищевые красители.
- 7.8 Минералы и тяжелые металлы как пищевые контаминанты.
- 7.9 Генетически модифицированные продукты питания.

7.1 Содержание ксенобиотиков в пище

Много химических веществ содержится в пище человека, часть из них – ксенобиотики. Ксенобиотики являются нормальным компонентом пищевых продуктов, они обогащают пищу при ее приготовлении (например, пищевые добавки), но также по каким-либо причинам они могут быть контаминантами. С целью улучшения приготовления пищи, некоторые из добавок специально добавляют в процессе приготовления. Химикаты (непрямые пищевые добавки) 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 называются природные или синтетические, физиологически активные и инертные химические вещества, целенаправленно или случайно добавленные к пище (рисунок 7.1). 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.



Рисунок 7.1 – Пищевые добавки. (Видео 3 мин 44 с)
<https://www.youtube.com/watch?v=MM8eI3EMV>

С развитием химии пищевые добавки стали изготавливать искусственным путем. Появились такие синтетические добавки, как красители, консерванты, загустители, стабилизаторы, антиокислители, нейтрализаторы и т. п. Витамины и микроэлементы, добавляемые в продукты и повышающие их ценность, не относятся к пищевым добавкам.

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 сочетании с кодом Е.

Согласно предложенной системе цифровой кодификации пищевых добавок, их классификация выглядит следующим образом:

- E100–E182 – красители;
- E200 и далее – консерванты;
- E300 и далее – антиокислители (антиоксиданты);
- E400 и далее – стабилизаторы консистенции;
- E500 и далее – регуляторы кислотности, разрыхлители;
- E600 и далее – усилители вкуса и аромата;
- E700–800 – запасные индексы;
- E900 и далее – глазирующие агенты, улучшители хлеба;
- E1000 – эмульгаторы.

В таблице отражается предположительное количество вредных пищевых добавок, имеющих код Е, напротив обозначения этих добавок, указывается характер их вредного воздействия, в соответствии с указанными под таблицей условными обозначениями.

Таблица 7.1. – Пищевые добавки и их воздействие на организм человека

Пищевая добавка	Вредное действие						
E 102	O!	E 180	O!	E 280	P	E 463	PX
E 103	(3)	E 201	O!	E 281	P	E 465	PX
E 104	П	E 210	P	E 282	P	E 466	PX
E 105	(3)	E 211	P	E 283	P	E 477	П
E 110	O!	E 212	P	E 310	C	E 501	O!
E 111	(3)	E 213	P	E 311	C	E 502	O!
E 120	O!	E 214	P	E 312	C	E 503	O!
E 121	(3)	E 215	P	E 320	X	E 510	OO!!
E 122	П	E 216	P (3)	E 321	X	E 513E	OO!!
E 123	OO!! (3)	E 219	P	E 330	P	E 527	OO!!
E 124	O!	E 220	O!	E 338	PX	E 620	O!
E 125	(3)	E 222	O!	E 339	PX	E 626	PK
E 126	(3)	E 223	O!	E 340	PX	E 627	PK
E 127	O!	E 224	O!	E 341	PX	E 628	PK

E 129	O!	E 228	O!	E 343	PK	E 629	PK
E 130	(3)	E 230	P	E 400	O!	E 630	PK
E 131	P	E 231	BK	E 401	O!	E 631	PK
E 141	П	E 232	BK	E 402	O!	E 632	PK
E 142	P	E 233	O!	E 403	O!	E 633	PK
E 150	П	E 239	BK	E 404	O!	E 634	PK
E 151	BK	E 240	P	E 405	O!	E 635	PK
E 152	(3)	E 241	П	E 450	PX	E 636	O!
E 153	P	E 242	O!	E 451	PX	E 637	O!
E 154	PK, PД	E 249	P	E 452	PX	E 907	C
E 155	O!	E 250	PД	E 453	PX	E 951	BK
E 160	BK	E 251	PД	E 454	PX	E 952	(3)
E 171	П	E 252	P	E 461	PX	E 954	P
E 173	П	E 270	O!	E 462	PX	E 1105	BK
			д/детей				

Вредные воздействия добавок, условные обозначения:

- O! – опасный, OO!! – очень опасный, (3) – запрещенный;
- PK – вызывает кишечные расстройства, C – сыпь;
- PД – нарушает артериальное давление, P – ракообразующий;
- PЖ – вызывает расстройство желудка, X – холестерин;
- П – подозрительный, BK – вреден для кожи.

Усилитель вкуса глутамат натрия (E621) может приводить к разрушению сетчатки глаза. Между тем он содержится во многих продуктах – таких, как мясные, рыбные и полуфабрикаты, чипсы, снеки, сухарики, соусы, приправы, бульонные кубики, супы и другие блюда быстрого приготовления. Он усиливает, "оживляет", почти исчезнувший запах или вкус, а также может придавать пище новый вкус или аромат. Наиболее широко глутамат натрия используется в Восточной Азии. Медики считают, что именно поэтому в восточноазиатских странах распространен особый вид глаукомы, характеризующейся постоянным внутриглазным давлением (рисунок 7.2).

Ароматизаторы могут приводить к возникновению аллергии, астмы и псориаза. Отдельные консерванты, стабилизаторы и красители могут вызвать развитие злокачественных опухолей, заболевания кишечника, печени, почек и кожные болезни.



Рисунок 7.2 – Самые вредные и безопасные пищевые добавки (Видео 5 мин 34 с)
<https://www.youtube.com/watch?v=Wi0OGAF-EBY>

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 другие синтетические органические соединения.

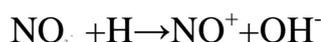
Афлатоксины – это высокотоксичные канцерогенные продукты плесневых грибов *Aspergillus flavus*, *Aspergillus parasiticus*. Токсичность афлатоксинов, гепатотропных ядов, состоит в поражении печени. Установлено, что афлатоксины могут вызывать рак. Этот вид плесени может сохраняться в бутылках с водой и в водке, на эту плесень не действуют даже органические растворители (бензол, ацетон, этанол, изопропанол, дихлорметан) – однако афлатоксины чувствительны к свету и к ионизирующему облучению. На афлатоксины не действует нагревание на воздухе.

7.2 Удобрения и биогенные элементы

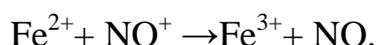
Всемирное потребление минеральных удобрений (N+ P₂O₅ + K₂O) составляет около 100 млн.т. в год. Содержание в воде нитратов и нитритов может достигать до 200 мг/л.

Особую опасность могут вызывать применение в различных отраслях удобрения из азота, поскольку повышенное содержание нитратов и нитритов в питьевой воде, в овощах, зеленых кормах представляет токсикологическую опасность для животных и человека (рисунок 7.3).

Растворимые соединения азота, которые находятся в питьевой воде, могут оказывать различное токсическое воздействие на человека. Попадая вместе с пищей в организм, нитраты микробиологическим путем восстанавливаются до нитритов, в следствии чего в крови образуются нитрозил-ионы:



Нитрозил-ионы окисляют двухвалентное железо в гемоглобине до трехвалентного, что препятствует связыванию кислорода гемоглобином в связи с образованием координационной связи между железом и кислородом:



В результате возникают симптомы кислородной недостаточности, приводящей к цианозу (в простонародии синюха). При переходе 60–80 % железа в гемоглобине в трехвалентное наступает смерть. Особенно чувствительны к нитрозил-иону младенцы в первые недели своей жизни.

У них недостаточно проявляется деятельность гемоглобинредуктазы, восстанавливающей Fe^{3+} в Fe^{2+} . У взрослых людей этот процесс идет активнее, и в результате организм не так остро реагирует на присутствие нитратов и нитритов, однако чрезмерное их количество приводит к расширению сосудов и образованию в желудке при низких (кислых) значениях pH азотистой кислоты, вызывающей мутагенные эффекты.

Пестициды – это химические вещества, которые применяются для уничтожения вредителей, наносящих ущерб животным, растениям, грибам или микроорганизмам, они также могут использоваться в качестве регулятора роста растений. Около 14 % всего урожая в мире ежегодно теряется из-за насекомых, 12 % – из-за болезней растений, вызываемых грибами и червями, 9 % – из-за сорняков и 10 % уничтожают грызуны. Общие потери урожая в мире оцениваются примерно в 1,8 млрд т.

Токсичность и ее механизм у пестицидов сильно варьирует. Современные пестициды, как правило, более безопасны для здоровья человека и быстрее разлагаются в окружающей среде. Долгосрочный эффект некоторых пестицидов, в малых дозах, и возможный синергизм их с разными загрязнителями среды и переносчиками болезней слабо изучены в связи с новизной и разнообразием ядохимикатов. Есть опасения, что «безвредные» следы их метаболитов, сохраняющиеся в еде, хотя и не оказывают токсичного, а тем более летального воздействия, также могут, и тем не менее, уменьшать их сопротивляемость болезням и постепенно накапливаться в организме до критического уровня.

Пестициды подразделяются на фунгициды, гербициды, инсектициды и родентициды. По химическому строению разделяются на органохлориды, органофосфаты, пиретрины и карбаматы и др. Пестициды могут применяться на территориях, занятых нежелательными вредителями, потому как невозможно оказать специфическое воздействие на конкретный организм вредителя. Большинство пестицидов нестабильные в окружающей



Рисунок 7.3 – Нитраты и пестициды: скрытая угроза (Видео 15 мин 59 с)

<https://www.youtube.com/watch?v=SFjvd6hE3bM>

среде, это позволяет использовать относительно высокие локальные концентрации действующих субстанций при высокой вероятности нахождения вредителя.

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 происходит намного быстрее у млекопитающих по сравнению с насекомыми, что и обеспечивает относительную резистентность теплокровных к этим ядам.

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

При длительном их поступлении в организм пестициды накапливаются преимущественно в нервной и жировой ткани. Хроническая нейротоксичность пестицидов является ведущим механизмом пролонгированного их действия. Пестициды на основе органофосфорных соединений оказывают отсроченный нейротоксический эффект, связанный с нарушением регенерации микротрубочек нейронов. Нейротоксическое действие пестицидов приводит к изменению поведенческих реакций. Наиболее часто отмечают снижение способности к обучению, плохую память, гиперактивность, агрессивность, нарушение тормозных процессов в ЦНС.

При исследованиях большинства 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. Считается, что мутагенез пестицидов тесно связан с возможным их канцерогенным действием.

Органохлориновые пестициды вызывают развитие экспериментальных опухолей. Нитроанилиновые гербициды способны индуцировать химический канцерогенез за счет нитрозаминов. Этилен-бистиокарбаматные фунгициды способны вызывать опухолевую трансформацию клеток за счет освобождения этилен-тиомочевины. Ряд следующих 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).

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.

Результаты мониторинга последних лет показывают возрастание общего количества пестицидов в продуктах растительного и животного происхождения.

7.3 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 соединения.

Диоксины являются побочными продуктами производства пластмасс, пестицидов, бумаги, дефолиантов, а также находятся в составе отходов металлургической, деревообрабатывающей и целлюлозно-бумажной промышленности (рисунок 7.4). Группа диоксинов объединяет сотни веществ, каждое из которых содержит специфическую

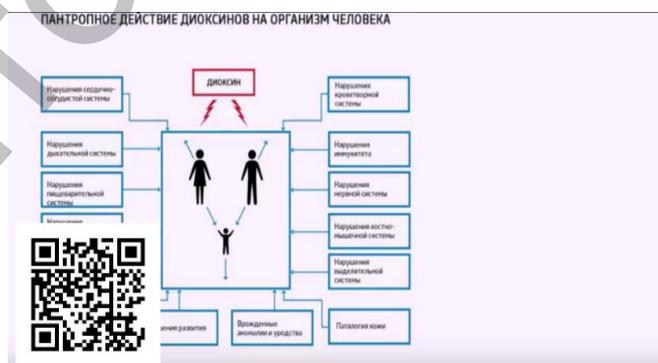


Рисунок 7.4 – Диоксины (Видео 13мин 10 с)
<https://www.youtube.com/watch?v=Ci9eYIcsUas>

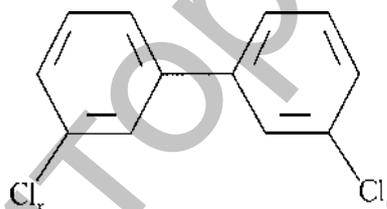
гетероциклическую структуру с атомами галогенов в качестве заместителей (например, 2, 3, 7, 8-тетрахлордибензо-пара-диоксин – ТХДД). Он по токсическому действию превосходит цианиды, стрихнин, зоман, зарин, VX-газ. ТХДД выбран за эталон онкотоксичности, отличается высокой стабильностью, не поддается гидролизу и окислению, устойчив к высокой температуре, действию кислот, щелочей, не является горючим материалом, растворим в органических растворителях. Все диоксины относятся к высокотоксичным веществам, обладающим 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).

Главная опасность диоксина – его влияние на эндокринную, иммунную, сердечно-сосудистую систему. Особенно уязвимы дети, ослабленные, больные и пожилые люди.

Диоксины обладают острой и хронической токсичностью, срок их скрытого действия может быть достаточно велик (от 10 дней до нескольких недель, а иногда и нескольких лет). Даже в очень малых концентрациях диоксин вызывает генетические изменения в клетках пораженных особей, вызывая хроническую интоксикацию и повышая частоту возникновения опухолей, т.е. он обладает мутагенным и канцерогенным воздействием.

Полихлорбифенилы (ПХБ). Промышленное использование ПХБ обусловлено их химической инертностью, а также негорючестью, и высокой диэлектрической постоянной, то, что позволяет применять их в гидравлических системах, а в трансформаторах в качестве пластификаторов, в рецептурах смазочных масел и также опасных пестицидов:



Загрязнение атмосферы *полихлорбифенилами* связано главным образом с утилизацией отходов - в частности при сжигании. Так, поступление *полихлорбифенилов* в окружающую среду (в процентах от годового производства) колеблется от 1 % при испарении, и до 52 % при сжигании отходов на свалках.

7.4 Полициклические ароматические углеводороды

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 (рисунок 7.5).

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. Без-



Рисунок 7.5 – Опасность на гриле (Видео 3 мин 3 с)
<https://www.youtube.com/watch?v=nDUplm7TMSo>

опасность 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.

7.5 Природные токсины некоторых продуктов питания

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

1. Ингибиторы протеина 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.

2. Растительные белки, которые вызывают агглютинацию эритроцитов, называются «фитогемагглютинин», «фитоагглютинины» и «лектины». При поступлении растительных агглютининов в организм находят инактивацию пепсина и других протеолитических ферментов.

3. Аминонитрилы. Растения *Lathyrussativus*, *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. Пирролизидиновые алкалоиды содержатся в 150 наиболее распространенных лекарственных растениях (зверобой, мать-и-мачеха, огуречник и др.). Их водные и спиртовые экстракты опасны, поскольку пирролизидиновые алкалоиды способны вызывать веноокклюзионные заболевания и цирротические в печени. Имеются данные о роли таких алкалоидов в канцерогенезе.

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

6. Аллергены. Пищевые антигены взаимодействуют с тучными клетками, циркулирующими базофилами, антиген-специфичными IgE могут привести к гиперчувствительности. Такие пищевые продукты как: (арахис, орехи, яйца, молоко, соя, рыба, морепродукты, бананы и цыплята) могут вызывать аллергическую реакцию немедленного типа у детей. Основными симптомами являются: атопическая экзема, астма и риниты.

7. Оксалаты. Содержание оксалатов в овощах. Они представлены в растениях в виде растворимых калиевых и натриевых солей, или нерастворимых кальциевых солей. В надземной части растений содержится 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.

8. Фитаты (фосфатные производные миоинозитола) широко распространены в растительном мире. Фитаты пищевых продуктов нарушают функционирование ряда микроэлементов, включая цинк. На первое место выходит картина дефицита цинка.

9. Выделяется группа 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.

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.

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

7.6 Синтетические сахарозаменители

Существует множество синтетических подсластителей и сахарозаменителей: аспартам (самый распространенный), сахарин и др. (рисунок 7.6).

Есть натуральные сахарозаменители, и подсластители – например, фруктоза, ксилит, сорбит. Основной недостаток натуральных сахарозаменителей в их калорийности.

1. **Сахарин** в 300–500 раз слаще, чем сахароза. Не накапливается в тканях,



Рисунок 7.6 – Сахарозаменители.
Вред и польза (Видео 47 мин 41 с)

<https://www.youtube.com/watch?v=HAU0dqz=6s>

не подвергается метаболизму и выводится из организма в неизменном виде. Не оказывает мутагенного действия. В некоторых случаях способствует развитию экспериментальных опухолей (рак мочевого пузыря). Однако в эпидемиологических исследованиях угроза риска развития опухолей пока не нашла подтверждения.

2. **Цикламат** использовался как подсластитель. Его метаболизм зависит от кишечной микрофлоры. После первого приема цикламат выводится в большом количестве без изменений. При повторных приемах в кишечнике возникают метаболиты, с которыми, возможно, связаны негативные эффекты препарата: развитие в эксперименте на крысах рака мочевого пузыря. И хотя этот эффект не был воспроизведен на собаках, мышах, хомячках и приматах, в 1969 году применение цикламата в США было запрещено.

3. **Аспартам** как заменитель сахара распространен, поскольку при его гидролизе получаются фенилаланин и аспарагиновая кислота. Накопление фенилаланина может ухудшить состояние больных фенилпировиноградной олигофренией (фенилкетонурия). При температуре выше 30 градусов Целсия распадается на более токсичные соединения. Вызывает головокружение, тошноту, нарушение пищеварения, головные боли, учащённое сердцебиение, аллергию, бессонницу, депрессию и повышает аппетит, но это не точно!

4. Сахарозаменители *ксилит* и *сорбит* – обладают желчегонным и слабительным действием (ксилит в большей степени, чем сорбит). Ксилит может вызвать рак мочевого пузыря. Достоинство – в отличие от сахара, не ухудшает состояние зубов (из-за чего часто используется в зубных пастах и жевательных резинках).

7.7 Пищевые красители и консерванты

Пищевые красители включают природные и синтетические субстанции. К природным относят кармин, паприку, шафран и турмерик. Некоторые нутриенты придают окраску пищевым продуктам (каротины, рибофлавын, 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.

Также необходимо знать, что пищевые красители могут вызывать аллергию. Например, при прямом контакте с кожей вещество E142 может вызвать аллергические реакции, и практически не всасывается в кишечнике человека. В Канаде, Норвегии и Японии решили отказаться от его использования. А пищевые красители E128 и E129 негативно воздействуют на нервную систему и вызывают кислородное голодание. Некоторые красящие добавки могут вызывать удушье. Наверно каждый замечал, какой неприятный запах имеют краски для волос, от них даже иногда слезятся глаза. Дело в том, что в их состав входит E133, который также используется в пищевой промышленности.

Консерванты используются для удлинения сроков годности пищевых продуктов. Среди них также различаются натуральные и синтетические субстанции.

Натуральные консерванты, к которым относятся, например, уксусная или молочная кислота, в целом считаются безопасными. Синтетические консерванты иногда вызывают аллергию, вплоть до приступов астмы, головные боли и тошноту и способны даже повлиять на наследственность. Особенно важно избегать пищевых продуктов, содержащих нитраты.

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.

К антиоксидантным пищевым добавкам относят аскорбиновую кислоту, пальмитиновый эфир аскорбиновой кислоты, токоферолы, бутилированный гидроксианизол (ВНА) и бутилированный гидрокситолуен (ВНТ), этоксикин, пропиловый эфир галловой кислоты и t-бутилгидрохинон (ТВНҚ). Широко используемые антимикробные агенты (нитриты, сульфиты) также обладают антиоксидантными свойствами. На протяжении многих лет ВНА и ВНТ считаются потенциально опасными веществами. Оба относятся к жирорастворимым антиоксидантам и способны увеличивать в плазме крови активность некоторых ферментов печени. Антиоксиданты обеспечивают защиту от некоторых электрофильных молекул, которые могут связываться с ДНК и оказывать мутагенное действие и индуцировать опухолевый рост. Введение ВНА в больших дозах (2% от диеты) вызывает гиперплазию клеток, папилломы и малигнизацию

клеток в желудке некоторых животных. В то же время ВНА и ВНТ обеспечивают защиту клеток печени от действия канцерогена – диэтилнитрозомочевины.

Антимикробные агенты (нитриты и сульфиты). Нитриты подавляют рост *Clostridium botulinum* и тем самым уменьшают риск ботулизма. Нитриты взаимодействуют с первичными аминами и амидами с образованием соответствующих N-нитрозодериватов. Многие, но не все N-нитрозосоединения 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 коричневой окраски продуктов питания, для отбеливания, антимикробного действия широкого спектра и в качестве антиоксидантов. Сульфиты весьма реактивны, в связи с чем допускается только низкое их содержание в продуктах питания. Сульфиты способны вызывать астму у чувствительных индивидуумов. Примерно 1–2% больных бронхиальной астмой проявляют повышенную чувствительность к сульфитам. Патогенез сульфит-индуцированной астмы пока не ясен. Возможна патогенетическая роль IgE-опосредованных реакций.

7.8 Минералы и тяжелые металлы как пищевые контаминанты

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.

Мышьяк широко представлен в виде неорганических и органических соединений (III, V) в окружающей среде. Эффект воздействия мышьяка на организм человека напрямую зависит от его количества. В больших дозах этот элемент способен серьезно навредить, а в малых дозах он полезен (рисунок 7.7).



Рисунок 7.7 – Мышьяк / Arsenicum. Химия – просто (Видео 11 мин 23 с)

<https://www.youtube.com/watch?v=TSUVHjdS9Ak>

В организме взрослого человека содержится всего около 15-20 миллиграммов мышьяка. Основная его часть концентрируется в печени, тонком кишечнике, легких и эпителии, а также в волосах и ногтях. Областью всасывания элемента является желудочно-кишечный тракт, именно таким образом в организм попадает до 80 процентов мышьяка. Остальная часть проникается через легкие и кожу. Прежде всего, мышьяк необходим для более полного усвоения таких важных элементов, как фосфор и азот.

Кроме того, мышьяк является активным участником некоторых ферментативных реакций. Являясь активатором фермента, мышьяк действует как заместитель фосфата. Попадая в организм, мышьяк начинает взаимодействовать с некоторыми видами кислот, в том числе глутатионом, цистеином и липоевой кислотой, ослабляя нежелательные окислительные процессы в митохондриях. Также мышьяк активно взаимодействует с тиоловыми группами в белках. Доказано, что этот элемент улучшает кровообразование и стимулирует обмен веществ.

Уровень содержания мышьяка в пище желателен 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.

Ртуть в элементарном виде или в виде неорганических соединений выбрасывается в окружающую среду (рисунок 7.8); там под воздействием микроорганизмов она перерабатывается в метилртуть (так, чаще всего происходит в донных накоплениях водоемов). Метилртуть – липофильный яд, способен накапливаться по пищевой цепи. Т.е. сначала мелкие морские животные, обитающие на дне, накапливают некое количество метилртути (совсем незначительное). Этих животных поедают рыбы, в свою очередь, накапливая большие количества метилртути (т.к. еда рыба съедает за свою жизнь значительно больше, собственного веса). Мелких рыб съедают рыбы покрупнее (концентрация метилртути опять растет). И, наконец, крупных рыб употребляет в пищу

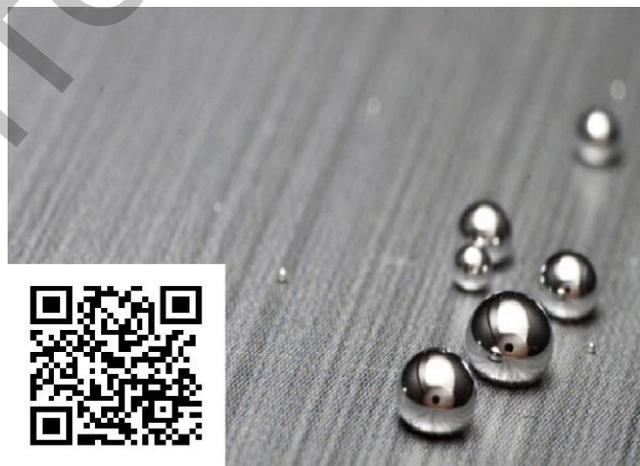


Рисунок 7.8 – Отравление ртутью (Видео 7 мин 6 с)
https://www.youtube.com/watch?v=vBp_m7Y

человек (коэффициент концентрирования по пищевой цепи для метилртути достигает 3000).

Таким образом, основными пищевыми продуктами с повышенным содержанием ртути является продукция, изготовленная из рыбы и морепродуктов. Противоядием в таких случаях может служить селен. Например, рыба тунец: в ней, как правило, обнаруживают ртуть, но поскольку она содержит много селена, то, ни сама рыба, ни люди, употреблявшие ее в пищу, не бывают отравлены. Также содержание ртути может достигать повышенных значений в таких продуктах, как: овощи, фрукты, бобовые, зерновые, мясо, печень, молоко, яйца и пр.

Отравление ртутью практически невозможно быстро диагностировать. Необратимые процессы в организме начинаются незаметно: появляются головная боль, головокружение, воспаление десен, затруднения в концентрации внимания, подташнивание, бессонница, выпадение волос. В завершение этого отравления исчезает подвижность суставов, человек превращается в одеревеневшую куклу.

Ртуть может накапливаться в организме животных и людей постепенно, но те, кто живет вблизи от предприятий, загрязняющий воздух отравляющими веществами, накапливают в себе огромное количество этих ядов, причем их накопления могут дать о себе знать и в последующих поколениях.

Токсический эффект ртути реализуется через ее взаимодействие с белками, в частности она нарушает функции ряда ферментов. Неорганические соединения ртути нарушают обмен некоторых витаминов (аскорбиновой кислоты, пиридоксина), а также макро и микроэлементов (кальция, меди, цинка, селена). Органические соединения ртути нарушают обмен белков и аминокислот (цистеина), витаминов (аскорбиновой кислоты, токоферолов), а также макро и микроэлементов (железа, меди, марганца, селена). Ртуть также способна повреждать ДНК клеток.

Попадая в желудочно-кишечный тракт, большие количества солей ртути оказывают разъедающее действие на слизистую оболочку с последующим увеличением абсорбции. Соли ртути накапливаются в первую очередь в почках, но попадают также в печень, эритроциты, костный мозг, селезенку, легкие, кишечник и кожу. Экскреция происходит с мочой или калом. Период полувыведения неорганических соединений ртути из организма составляет примерно 40 дней.

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.

Простое вещество *свинец* – попадает в окружающую среду в огромных количествах. Каждый год, в земную атмосферу выбрасывается почти миллион тонн его соединений, и значительная часть из которых

водорастворима, что обуславливает экологическую опасность Pb^{2+} . Самый главный источник – это этилированный бензин. Токсикологическая опасность свинца усугубляется его активным всасыванием в пищеварительном тракте человека и животных, значительным объемом распределения в тканях и накоплением в костях. Депонированный в костях свинец способен поступать в кровь, с током которой доставляется в различные органы. Примерно в организм взрослого человека с водой, а также и продуктами питания за сутки поступает 0,3 мг свинца, и еще 0,3 мг. попадает из табачного дыма у интенсивных курильщиков.

Кадмий – это высокотоксичный элемент, двенадцатой группы, пятого периода периодической системы химических элементов Д. И. Менделеева, с атомным номером 48, который аккумулируется в биологических объектах, и характеризуется длительным периодом полувыведения.

Кадмия естественного в пищевых продуктах содержится примерно в 5-10 раз меньше, чем свинца. Повышенные концентрации его наблюдаются в какао-порошке (до 0,5 мг/кг), почках животных (до 1,0 мг/кг) и рыбе (до 0,2 мг/кг). Содержание кадмия увеличивается в консервах из сборной жестяной тары, так как кадмий, как и свинец, переходит в продукт из некачественно выполненного припоя, в котором также содержится определенное количество кадмия.

Кадмий относится к сильноядовитым веществам, смертельная доза этого вещества для человека составляет 150 мг/кг от массы тела человека. Поведение кадмия в организме человека характеризуется чрезвычайно большим периодом полувыведения (в среднем 25 лет), накоплением в основном в печени и почках (до 80 %); ингибированием синтеза ДНК, белков и нуклеиновых кислот; влиянием на активность ферментов и интенсивным взаимодействием с другими двухвалентными металлами (цинк, кальций, железо, селен, кобальт).

Острое отравление кадмием проявляется тошнотой, рвотой, диареей, спазмами. В тяжелых случаях человек может перейти в шоковое состояние.

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 остеомалация, остеопороз, атрофия почек и их дегенерация. Заболевание вызывается сочетанием низкого потребления кальция, мобилизацией кальция из костей во время беременности и другими факторами.

Нитраты, нитриты, нитрозамины представлены на рисунке 7.9:

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.



Рисунок 7.9 – Полезные свойства нитратов и нитритов (Видео 3 мин 43 с)

<https://www.youtube.com/watch?v=awqmhLISeg8>

7.9 Генетически модифицированные продукты питания

В начале 90-х гг. XX века начали появляться первые сообщения о генетически модифицированных (трансгенных) продуктах (ГМП) питания (рисунок 7.10).

Их появление связано с разработкой технологий рекомбинантных ДНК, которые позволяют 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 насчитывают 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 сыров).

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%. Технологии рекомбинантных ДНК нашли применение в ветеринарии путем создания трансгенных животных с новыми свойствами. 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, проходят чрезвычайно осторожно.

В настоящее время, многие страны используют генетически модифицированные (трансгенные) продукты. В этом списке есть: США, Канада, Китай, Австралия, Аргентина, Мексика, Уругвай.

Генетически модифицированные ингредиенты входят в состав многих продуктов питания, например: генетически модифицированная кукуруза добавляется в кондитерские и хлебобулочные изделия, безалкогольные напитки. Генетически модифицированная соя входит в состав



Рисунок 7.10– Что будет, если есть ГМО?
(Видео 11 мин 34 с)

https://www.youtube.com/watch?v=_____

рафинированных масел, маргаринов и жиров для хлебобулочных изделий, различных соусов для салатов, разных майонезов, и макаронных изделий, в приготовлении вареных колбас, а также в кондитерских изделиях, и белковых биодобавках, кормах для животных и даже детского питания. Из сои они получают различные эмульгаторы, наполнители, загустители, стабилизаторы для пищевой промышленности.

В настоящее время считают, что генетически измененные микроорганизмы и растения не дадут экологических неблагоприятных результатов. Использование трансгенных животных требует более осторожных подходов. Для многих вопрос о генной инженерии носит нравственный характер. Научный интерес толкает генетиков на создание таких мутантов, как, например, светящийся в темноте кролик, получивший от медузы ген, отвечающий за флуоресценцию. Многие люди считают подобные эксперименты насилием над природой.

В Республике Беларусь в настоящее время аккредитованы 18 лабораторий по детекции ГМО, т.е. испытательные лаборатории, осуществляющие контроль содержания ГМ-составляющих (ГМИ) в продовольственном сырье и пищевых продуктах, кормах, кормовых добавках. При этом следует подчеркнуть, что в нашей стране производство и торговля детским питанием, которое изготавливается с применением ГМ-составляющих, а также торговля продуктами, полученными из ГМ-компонентов, при отсутствии на них соответствующих документов, запрещены. Согласно статье 10 Закона Республики Беларусь "О качестве и безопасности пищевого сырья и пищевых продуктов для жизни и здоровья человека" от 29 июня 2003 г. №217-З, информация о наличии ГМ-компонентов в товарах должна указываться в сопровождающих документах и на упаковке (таре).

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.

ЛЕКЦИЯ 8

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАГРЯЗНЕНИЯ БИОСФЕРЫ КСЕНОБИОТИКАМИ

- 8.1 Загрязнение среды обитания и биобезопасность.
- 8.2 Атмосферные загрязнители. Фотохимический туман (смог).
- 8.3 Загрязнение гидросферы нефтью.
- 8.4 Риски действия радиационного фактора.
- 8.5 Воздействие радионуклидов на организм человека.
- 8.6 Нанотехнологии и ксенобиология.

8.1 Загрязнение среды обитания и биобезопасность

Важнейшим фактором, устанавливающим темпы и объемы ксенобиологических исследований в мире, это огромное количество химических веществ, поступающих в обращение, и связанный с этим риск. В настоящее время зарегистрировано более 30 млн. химических соединений. Их число возрастает примерно на 10% в год, и около 15% из числа вновь синтезированных веществ применяются практически. Согласно существующему положению, каждое из внедряемых химических соединений должно пройти токсикологическое испытание. Информацию, которую получают, дает понимание о величине средне-смертельной дозы (ЛД 50) и степени токсичности вещества, какой характер у вызываемой им интоксикации, уровне максимално переносимой дозы, его умения накапливаться в данном организме, выражать действие избирательного характера, позволяет выявить видовую, половую, возрастную чувствительность и определить ориентировочный уровень доз для последующих углубленных исследований.

По Б.А. Курляндскому 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, витаминных, 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 для ксенобиологии. Это вытекает из вероятного характера

и многофакторной обусловленности взаимодействия человека с ксенобиотиками. Современная методология оценки риска базируется на упрощенной формуле: риск = f [(опасность) x (вероятность экспозиции) x (доза – ответ) x (восприимчивый организм)].

На территории СНГ около половины населения проживает в негативных условиях 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 двуокси азота, сероуглерода, формальдегида и окиси углерода. Одной из важных проблем являются острые отравления неинфекционной этиологии.

В настоящее время развиваются такие направления, как:

- токсикогеномика пестицидов;
- комбинированное действие остаточных количеств различных пестицидов и других химических загрязнителей, которые поступают в организм человека с пищевыми продуктами, водой и воздухом;
- иммунотоксикология пестицидов, кроме всего прочего изучение иммунодефицитного состояния как условия и как следствия воздействия пестицидов, затрагивающего все звенья системы иммунитета, межклеточные отношения, регуляторные медиаторные системы, а также изучение синдрома множественной химической чувствительности MCS (Multiple Chemical Sensitivity);
- токсиколого-гигиенические аспекты новых технологий выращивания сельскохозяйственных культур с применением избирательно устойчивых к пестицидам, генетически модифицированных растений;
- изучение 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.

Согласно идеям А.И. Арчакова и В.М. Говоруна, специальная переносимость химических соединений, толерантность организма человека к токсинам и ядам обусловлена генетическими особенностями каждого индивидуума. Два научных направления – токсикогенетика и токсикогеномика изобретают новые методы для оценки рисков развития побочных эффектов ксенобиотиков в зависимости от индивидуального гено- и фенотипа.

Токсикогеномика устроена на современных 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.

И это всего лишь за последние сто лет развитие промышленности "одарило" нас такими производственными процессами, о последствиях которых человек еще не мог ничего подумать. Возникли города-миллионеры, рост которых остановить нельзя. Все это результат великих изобретений и завоеваний человека.

Существуют три основных источника атмосферного загрязнения это: промышленность, бытовые котельные, транспорт. Доля каждого из этих источников различается очень сильно в общем загрязнении воздуха, которая зависит от места. Сейчас общепризнанно, что воздух наиболее сильно загрязняет только 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.

8.2. Атмосферные загрязнители. Фотохимический туман (смог)

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 воды 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.

Примерами примесей пирогенного происхождения являются:

а) *Оксид углерода*. Он образуется при неполном сгорании углеродистых веществ. Его попадание в воздух выходит в результате сжигания твердых отходов, с выхлопными газами и выбросами промышленных предприятий.

Данный газ ежегодно поступает в атмосферу не менее 1250 млн.т. (рисунок 8.1). Оксид углерода является соединением, которое активно реагирует с составными частями атмосферы, и содействует повышению температуры на планете, а также созданию парникового эффекта. Монооксид углерода представляет опасность для человека прежде всего потому, что он может связываться с гемоглобином крови (см. таблицу). Кроме того, СО может образовывать высокотоксичные соединения – карбонилы.



б) *Озон*. Озон, соединение, которое образуется у поверхности земли из выхлопных газов автомашин, играет в будущем незначительную роль, так как быстро уничтожается. Озон, образовавшийся фотохимически в высших слоях тропосферы из выхлопных газов самолетов, вносит определенный вклад в ее нагревание. Стратосферный озон, благодаря поглощению энергии в стратосфере, вызывает небольшое охлаждение тропосферы. Концентрация озона в стратосфере непрерывно понижается благодаря действию фреонов и других антропогенных продуктов, при этом уменьшается поглощение солнечных лучей в стратосфере и растет доля энергии, которая приходится на земную поверхность. Таким образом, происходит

Рисунок 8.1 – Оксид углерода (Видео 3 мин 46 с)
<https://www.youtube.com/watch?v=b72smJ6f3Pw>

нагревание земной поверхности.

в) *Сернистый ангидрид*. Выделяется в процессе сгорания серосодержащего топлива или переработки сернистых руд (до 170 млн.т. в год).

г) *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 (рисунок 8.2).



Рисунок 8.2 – Серный ангидрид
(Видео 2 мин 37 с)

<https://www.youtube.com/watch?v=AGF>

д) *Соединения хлора*. Поступают в атмосферу от химических предприятий, которые производят соляную кислоту, хлоросодержащие пестициды, органические красители, гидролизный спирт, хлорную известь, соду (рисунок 8.3).



Рисунок 8.3 – Хлор и его соединения
(Видео 12 мин 47 с)

<https://www.youtube.com/watch?v=X-i5YOYOE68>

В атмосфере встречаются как примесь молекулы хлора и паров соляной кислоты. Токсичность хлора определяется видом соединений и их концентрацией.

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 (рисунок 8.4).



Рисунок 8.4 – The science of smog
(Видео 5 мин 43с)

<https://www.youtube.com/watch?v=CdbBw>

Фотохимический туман является многокомпонентной смесью газов и аэрозольных частиц первичного и вторичного происхождения. В состав звеньев смога входят озон, оксиды азота и серы, многочисленные органи-

ческие 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.

8.3 Загрязнение гидросферы нефтью

Наровне с атмосферой стоит и загрязнение гидросферы. К концу XX века на Земле количество загрязненных стоков составило не менее 525 литров на одного человека в сутки. А 1 литр такой воды может испортить примерно от 14-21 литра чистой воды. Именно поэтому и возникает потребность в питьевой воде, это связано не с планетарной нехваткой пресной воды, а с ее загрязнением.

Главным загрязнителем гидросферы является нефть. В настоящее время значительная часть вод МО покрыта нефтяной плёнкой. Каждый год в водную оболочку Земли попадает около 5 млн тонн нефти, но с каждым годом этот показатель постепенно увеличивается. Толщина нефтяной плёнки может достигать до 2-5 см.

Она мало подвержена к окислению, подвижна и может по течениям распространяться на расстояние до 500 км от первоначального места. Нефть вызывает нарушение кислородного обмена в гидросфере из-за чего начинают гибнуть морские обитатели (рисунок 8.5). Это может привести к значительным изменениям видовых структур животных.



Рисунок 8.5 – Загрязнение мирового океана.
(Видео 5 мин. 35 с.)

https://www.youtube.com/watch?v=WdwF9GeJIUM&feature=emb_logo

Наибольшие потери нефти связаны с ее транспортировкой из районов добычи (рисунок 8.6). Аварийные ситуации, слив за борт танкерами промывочных и балластных вод, – все это обуславливает присутствие постоянных полей загрязнения на трассах морских путей. Нефтяная пленка изменяет состав спектра и интенсивность проникновения в воду света.

Самую большую опасность для гидросферы так же несут радиоактивные вещества и тяжелые металлы. Ежемесячно в водную оболочку Земли попадает около 17 тысяч тонн свинца, до 417 тонн ртути и кадмия. Во время затопления радиоактивных веществ не соблюдаются все нужные требования по безопасности. А порой в моря просто сливают радиоактивные остатки.



Рисунок 8.6 – Опасность разлитой нефти (Видео 2 мин 43 с)

<https://www.youtube.com/watch?v=KKKvRXDt>

8.4 Риски действия радиационного фактора

Чем значительнее общество изучало строение атома, тем колоссальнее становились открытия. Подробное изучение атома дало толчок к развитию общества. Использование атомной энергии несет в себе как благое использование в таких сферах как медицина, энергетика, исследование космоса так и представляет собой угрозу негативных действий со стороны военных столкновений.

Ядерное оружие – это риск для современного и будущего поколения. Катастрофа, произошедшая над Хиросимой и Нагасаки, пример губительного действия ядерного оружия (рисунок 8.7).

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



Рисунок 8.7 – Влияние радиации на живые организмы (Видео 3 мин 15 с)

https://www.youtube.com/watch?v=ABFg_wrOYB4

Потребность людей в защите от ионизирующих излучений возникла при устранении катастрофы на Чернобыльской АЭС и его последствий. Катастрофа на Чернобыльской АЭС стала образцом небезопасного применения атомной энергии с благими намерениями. Итогом катастрофы стало значительное радиоактивное загрязнение сельскохозяйственных угодий внутри 30-километровой зоны и примерно 2 млн. га за ее пределами (рисунок 8.8). В почве и земляной подстилке скопление радионуклидов еще продолжительное время будет негативно влиять на животный и растительный мир. В пищевых продуктах в следствии аварии на Чернобыльской АЭС наблюдается внушительное повышение количества радионуклидов. Источники загрязнения окружающей среды радионуклидами (рисунок 8.9):

- 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 значительной степени максимальный вред организму человека в ближайшее время после взрыва наносят: ^{131}I , ^{89}Sr , ^{106}Ru и другие радионуклиды, относительно быстро распадающиеся. Через какое-то время начинают свое действие долгоживущие и хорошо растворимые в жидкостях организма ^{90}Sr и ^{137}Cs .



Рисунок 8.8 – Радиоактивное загрязнение.
(Видео 2 мин 45 с)

<https://www.youtube.com/watch?v=LNErVhGilo>

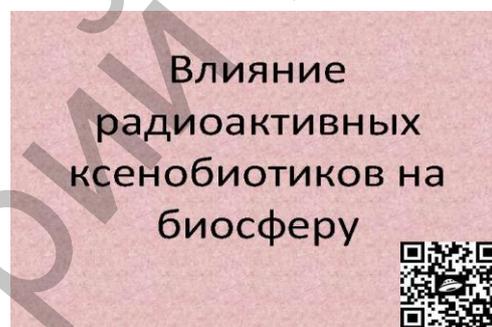


Рисунок 8.9 – Влияние радиоактивных ксенобиотиков на биосферу
(презентация)

Ввиду влияния двух радионуклидов на организм, находящейся в зоне радиоактивного загрязнения, определяется степень поражения. Радионуклиды реакторного происхождения имеют высокую биологическую доступность и токсичность.

Поражение окружающей среды имеет устойчивый характер, так как при разрушении атомного реактора она насыщена долгоживущими радионуклидами. Во время ядерных взрывов формируются радиоактивные и реакторные продукты, которые поступая в окружающую среду являются причиной внешнего и внутреннего (при попадании в организм) 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.

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 растениях характерен также для песчаных почв.

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

8.5 Воздействие радионуклидов на организм человека

1. Радионуклиды попадают в несущественных объемах в организм по средствам употребления загрязненной воды (приблизительно 5%), с растительной и животной пищей, с вдыхаемым воздухом. Также возможно поступление радионуклидов и через кожу (рисунок 8.10).

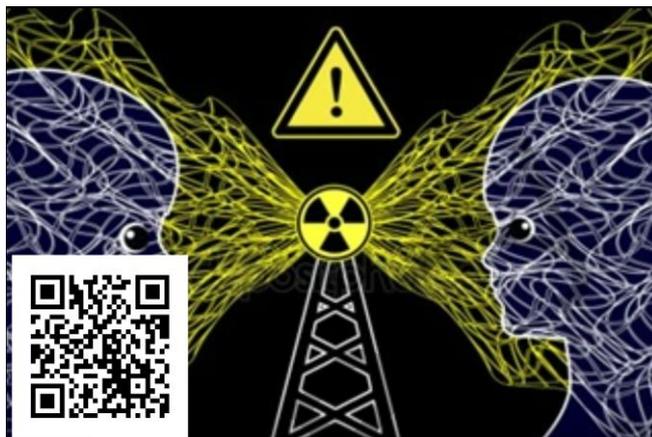


Рисунок 8.10 – Радиация. Влияние на организм (Видео 18 мин 27 с)

<https://www.youtube.com/watch?v=tQWXDZqJKs>

2. Совокупность таких факторов как заряд, скорость и энергия частиц, линейная плотность ионизации может в различной степени влиять на организм человека. Чтобы проанализировать степень поражения радиацией требуется учесть дозу и глубину проникновения излучения в ткани организма. Вид излучения, а также доза и длительность определяет характер и силу поражения радиоактивным излучением.

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. Ионизирующая радиация причина тяжелых нарушений функций организма. Органы и ткани с интенсивно делящимися клетками особенно восприимчивы к радиоактивному облучению. А это прежде всего органы системы кроветворения, желудочно-кишечный тракт и половые железы. Время для восстановления клеток в этих органах меньше всего. Ионизирующая радиация приводит к изменению состава крови и целостности кровеносных сосудов, вследствие чего снижается число лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов в крови. В результате возникают малокровие, кровоизлияния, кровотечения. Организм под влиянием радиации не способен дать иммунный ответ на различные инфекционные заболевания (рисунок 8.11).

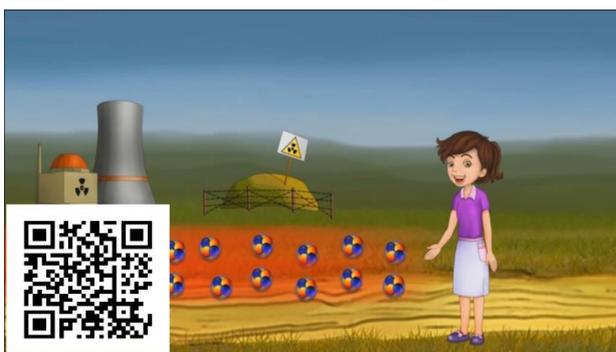


Рисунок 8.11 – Ионизирующее излучение (Видео 6 мин 53 с)

<https://www.youtube.com/watch?v=HN9lceNE>

5. Заболевания, появившиеся на фоне радиоактивного облучения в зависимости от степени и характера воздействия, могут протекать в острой и хронической форме лучевой болезни. Главным образом в аварийной ситуации вероятнее всего облучение определенных органов организма. При неравномерном или частичном облучении клиника острой лучевой болезни возникает при продолжительном облучении относительно малыми дозами, превышающими предельно допустимые уровни.
6. Последствия лучевой болезни имеют затяжной характер. Как, казалось бы, совершенно здоровый человек находившийся под воздействием радиации имеет высокий риск к заболеванию крови (лейкозы – рак крови), злокачественными опухолями щитовидной железы, легких, молочной железы и желудка, катарактами (помутнение хрусталика глаза), снижением плодovitости, 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 целесообразным дать краткую биологическую характеристику долгоживущим радионуклидам, а именно: ^{90}Sr и ^{137}Cs .

Радиоактивный ^{90}Sr . Стронций накапливается в зеленых растениях, в частности, в злаковых, 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, откуда 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 рН воды. Так, наибольший выход ^{90}Sr из мяса и картофеля отмечается в водопроводной воде с молочнокислым кальцием. Присутствие поваренной соли в количестве, обеспечивающем нормальные вкусовые качества очищенного вареного картофеля, увеличивает переход радионуклидов в отвар.

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

8.6 Нанотехнологии и ксенобиология

В начале 21 века уже производится более 1000 наноматериалов. Уникальность поведения вещества в виде частиц таких размеров открывают широкие перспективы в целенаправленном получении материалов, обладающих редкой механической прочностью, новыми спектральными, электрическими, магнитными, химическими, биологическими

характеристиками. Данные материалы уже на сегодняшний день находят применение в микроэлектронике, энергетике, строительстве, химической промышленности, научных исследованиях.

Наноматериалы классифицируют в соответствии с их химическим составом. За основу принята классификация, которая используется в международном реестре наночастиц и наноматериалов:

- металлические наночастицы;
- наночастицы оксидов металлов и неметаллов;
- полупроводниковые наночастицы;
- углеродные наночастицы;
- наночастицы органически модифицированных слоистых силикатов и алюмосиликатов;
- наночастицы из органически разветвленных полимеров;
- квантовые точки.

Вещества при переходе в наносостояние приобретают способность проникать через биологические мембраны внутрь клеточных и субклеточных структур, и, более того, они обретают большую каталитическую активность. Физико-химические особенности веществ в наносостоянии:

- увеличение химического потенциала;
- большая удельная поверхность;
- небольшие размеры и разнообразие форм;
- высокая адсорбционная активность;
- высокая способность к аккумуляции.

Наночастицы и наноматериалы обладают комплексом физических, химических свойств и биологическим действием, которые часто радикально отличаются от свойств этого же вещества в обычной форме. Такие частицы легко проникают через гистогематический барьер, занимающий ведущее место в гомеостатических приспособительных механизмах живого организма, призванных защитить органы и ткани от чужеродных веществ и регулировать постоянство состава тканевой межклеточной жидкости. Это качество может быть использовано для создания методов доставки лекарств в ткани и органы. С другой стороны, малые размеры и высокая проникающая способность могут представлять и заметную опасность для организма.

Новые наноматериалы и нанотехнологии имеют существенно отличающиеся токсикологические и экотоксикологические свойства, что определяет необходимость выявления и оценки, связанных с ними экологических и биологических рисков. Попадая в экосистему, некоторые наноматериалы, могут нанести непоправимый вред окружающей среде.

ЛЕКЦИЯ 9 МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

- 9.1 Вещества, используемые в метаболической терапии.
- 9.2 Правила GLP.
- 9.3 Общая схема тестирования биологически активных ксенобиотиков.
- 9.4 Структура автоматизированной системы испытаний.
- 9.5 Оценка первичной безопасности ксенобиотиков.

9.1 Вещества, используемые в метаболической терапии

Метаболическая терапия – это лечение различных заболеваний на клеточном уровне при помощи группы эффективных средств – естественных метаболитов (рисунок 9.1). Известно, что регуляция метаболизма возможна по эндокринному, паракринному и аутокринному механизмам. Исходя от источника молекул-регуляторов их можно разделить на три варианта метаболической терапии: ксеногенный (чужеродными веществами), аллогенный (веществами одного вида) и аутогенный (веществами самого индивида).

В этом разделе приводится информация о ксенобиотиках как веществах метаболической терапии. Чтобы добиться целей метаболической терапии применяют различные источники и технологии, которые так же используются в медицине. Разберем несколько вариантов метаболической терапии.

Метаболическая терапия посредством воздействия на организм биофизических факторов.

При воздействии различных физических факторов таких как холод, тепло, массаж, ультразвук, вибрация, электромагнитные колебания, гипоксия и многих др, в тканях организма на короткий промежуток времени нарушается поддержание равновесия метаболитов. Это даёт начало включению специфических (нейрогуморальных и метаболических) и неспецифических (стресс-связанных) реакций, для того, чтобы внутренние параметры организма пришли в исходное состояние. Такие эндогенные реакции, инициируемые экзогенными физическими факторами, часто возвращают границы метаболизма в нормальные для данного возраста условия, которые используют для лечения многих заболеваний. Физиотерапевт обязан выбрать



Рисунок 9.1 – Метаболическая терапия.

(Видео 21 мин 14 с)

<https://www.youtube.com/watch?v=-rmJrOtgj2E>

такую силу физиотерапевтического воздействия на организм человека, чтобы развивались наиболее благоприятные реакции, которые способствуют лечению заболевания. Для совместной метаболической терапии применяют гипобарическую оксигенацию. В Республике Беларусь есть барокамеры, где в условиях пониженного атмосферного давления находятся пациенты с целью лечения различных заболеваний (моделирование высокогорья). В городе Витебске действует барокамера, рассчитанная на 20 мест. Благодаря такой методике врачи добились хороших результатов в области лечения больных гипертонической болезнью, сахарным диабетом, бронхиальной астмой и др. Пройдя курс лечения в барокамере у пациента возрастает неспецифическая резистентность организма. Эта медицинская технология увеличивает работоспособность и стрессоустойчивость. Для улучшения эффекта от барокамеры им дополняют рацион биологически активными добавками. Большой интерес для ксенобиологии представляют климатобарокамеры (так же и мобильные), в них с помощью химических веществ создается измененная атмосфера, которая способствует лечению заболеваний верхних дыхательных путей, лёгких и других органов. Данный способ позволяет направленно вводить чужеродные химические вещества в организм через легкие.

Терапия экзогенными низкомолекулярными биорегуляторами и макромолекулами. Большинство лекарственных средств разделяют на природные (биогенные) и чужеродные (ксенобиотики). Биогенные препараты представляют собой естественный продукт живых организмов, которые способны включаться в клеточный обмен веществ (гексозы, жирные кислоты, аминокислоты, гормоны, витамины, препараты из ткани или крови и др.). Эти вещества обладают биосовместимостью и применяются для достижения целей в метаболической терапии. В нормальном состоянии в организме человека ксенобиотики отсутствуют или их находят в небольших количествах. Эти вещества получают в процессе органического синтеза, а также они могут быть добыты опытным путём из других живых организмов (растения, микроорганизмы и др.). Эти вещества изучают в фармакологии. Грань между ксенобиотиками и биогенными препаратами условна, потому что их окончательные эффекты осуществляются на уровне обмена веществ при помощи однотипных молекулярных механизмов. В наше время учёные насчитывают больше, чем 30 групп биологически активных веществ растительного происхождения такие как лигнаны, лектины, хиноны, производные α - и γ -бензопирена, иридоиды, полисульфаты, изотиоцианаты, растительные индолы, терпеноиды, каротиноиды, стильбены, фитостерины, доলেখолы, низкомолекулярные пептиды.

Среди большого количества низкомолекулярных биорегуляторов животного происхождения особое место занимают пептидные биорегуляторы: «цитамины» – нуклеопротеиновые комплексы, эндогенные «цитомедины», которые контролируют экспрессию генов и синтез белков, а также «цитогены» – препараты из различных тканей, способные специфично в

разных тканях регулировать метаболизм белков.

Лекарственные средства из растительного сырья составляют более 30 процентов всех медицинских препаратов, выпускаемых в мире. В последние годы интерес ученых к лекарственным растениям заметно увеличился. Их внимание привлекают, казалось бы, давно известные растения, такие как сушеница, калина, валериана, боярышник и другие. Потому что современная аппаратура, новейшие методики исследования помогают заново осмыслить место растения в ряду других лечебных веществ, на более высоком уровне изучать биологически активные вещества, которые входят в состав лекарственных растений. Изучаются и открываются новые возможности для разработки более совершенной технологии получения давно изученных лекарственных препаратов, что влечёт за собой создание 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 воздействие на организм растительными молекулярными агентами, что токсично, и в этом смысле, бесспорно, уступает гомеопатическому лечению.

В рамках доказательной медицины гомеопатические препараты подвергаются критике.

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 (В_{1,2,3,5,6}, липоевая кислота), а также биотин, аскорбиновую кислоту, фолиевую кислоту, цианкобаламин, сумму жирорастворимых витаминов (рисунок 9.2).

Для энтеральной коррекции метаболизма можно применять природные вещества и их компоненты в виде биологически активных добавок – нутриентов. Нутриенты дополняют ежедневную пищу эссенциальными компонентами.



Рисунок 9.2 – Витамины
<https://yadi.sk/i/EEO8LimpGmfweg>

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 *Salsolacollina* Pall и других лекарственных растений.

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

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

- Метаболические процессы взаимосвязаны и имеют определенную направленность (вектор превращений). Сила воздействия ксенобиотика зависит от способности его действующего активного начала объективно влиять на направление обмена метаболитов, т.е. вектор фрагмента метаболизма.
- Общая стратегия метаболизма заключается в преимущественном превращении гидрофильных метаболитов в гидрофобные, что ведет к перманентному накоплению липидов (холестерола) в процессе перемещения человека по шкале жизни. В связи с этим следует поддерживать системы гидрофилизации метаболитов (например, две стадии обезвреживания ксенобиотиков) и выведения гидрофобных молекул (печень и органы выведения желчи).
- Метаболическая терапия должна зависеть от первичных механизмов повреждения и гибели клеток (апоптоз или некроз); от типа основного патологического процесса (гипоксия, воспаление, травма и др.); от состояния коммуникаций (кровеносные и лимфатические сосуды, нервы); от особенностей взаимодействия пациента с окружающей средой (циркадные ритмы, действие физических факторов, состав пищи, состояние анализаторов ЦНС, особенности поддержания равновесия веществ и др.).

Новая проблема для Беларуси – это широкое внедрение технологий метаболической терапии, которое требует разработки и совершенствования законодательной базы применения парафармацевтических препаратов, биологически активных добавок и употребление продуктов, искусственно изменённых при помощи методов генной инженерии. В США и странах Европейского союза для изучения фармакологической активности ксенобиотиков и безопасности их воздействия на человека используют правила GLP и GCP (рисунок 9.3).



Рисунок 9.3 – GLP. (Видео 6 мин 57 с)
<https://www.youtube.com/watch?v=TADfGsai3Ro>

9.2 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 реакций;
- 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 чужеродных для живых организмов химических веществ (ксенобиотиков), так как 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).

9.3 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 обладает 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 необходимых объемов производства.

Существует ряд особенностей, затрудняющих индустриализацию процесса биологического испытания соединений на целых организмах, в частности на животных. К ним относятся следующие:

- необходимость большого количества животных в качестве тест-объектов;
- затрата большого количества исследуемого химического соединения. Как правило, на первых порах синтезируются десятки-сотни миллиграмм вещества;
- ограниченность автоматизации процесса;
- единичный акт испытания химического соединения на животных мало управляем во времени и требует достаточно длительного срока.

Таким образом, работая с небольшими массивами химических соединений и определяя относительно немного видов активности, для достижения любой из названных выше целей можно использовать животных как основной тест-объект. Однако при индустриальных масштабах испытаний возникает необходимость обратиться к исследованиям на тканевом, клеточном, молекулярном уровнях строения живого.

Необходимо использовать принцип качественного подобия – эпиморфизма тест-объекта и целевого объекта в отношении определенного биологического свойства ксенобиотика.

Принцип эпиморфизма – принцип конструктора: из небольшого количества деталей построить как можно большее количество фигур.

Аналогично для построения системы испытаний применить принцип биологического эпиморфизма – используя как можно меньшее количество

тест-объектов, определить большее количество биологических активностей.

Возможности принципа эпиморфизма довольно велики, поскольку основные молекулярные структуры и субклеточные образования в большей степени единообразны у самых разнообразных живых 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 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 (рисунок 9.4).

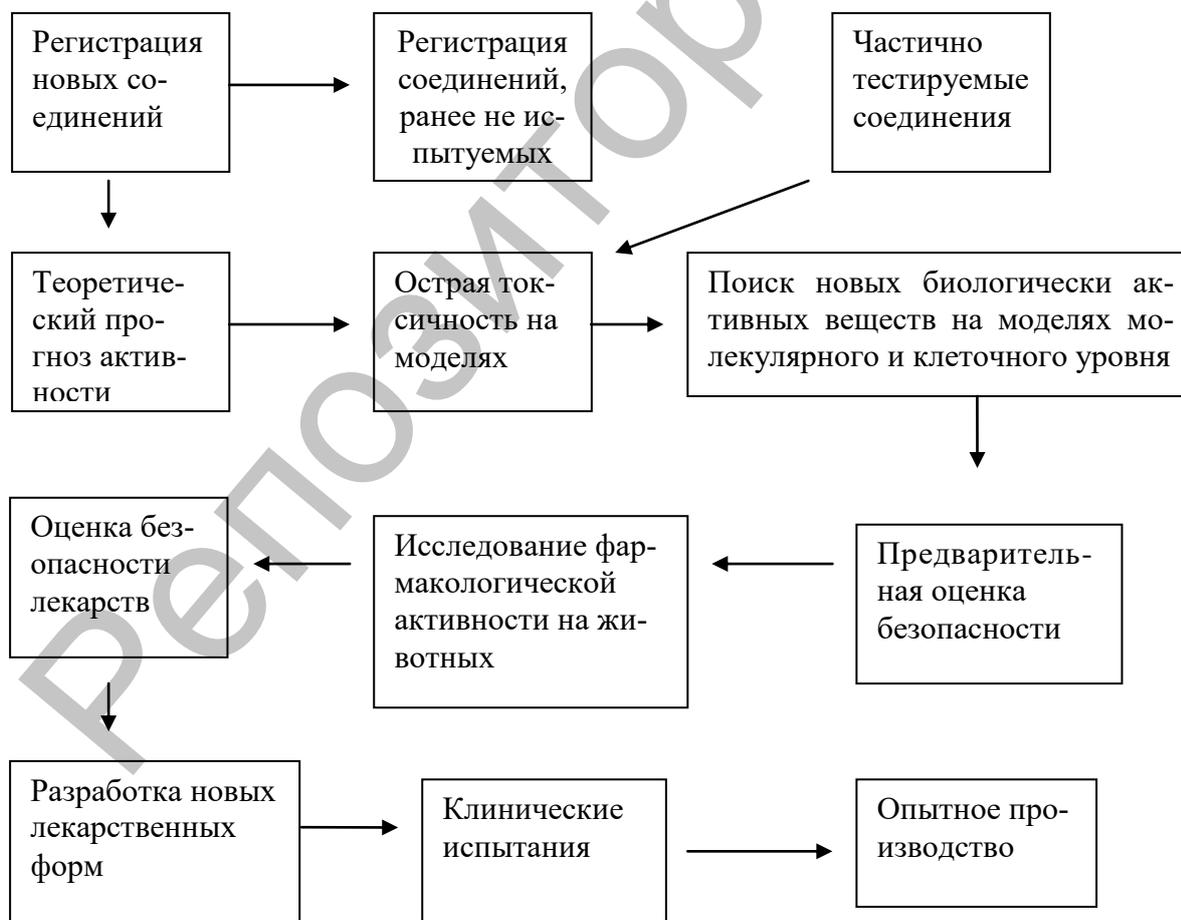


Рисунок 9.4 – Правила GCP

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 теоретические и основанные на праве аспекты ксенобиологии. 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.

9.4 Структура автоматизированной системы испытаний

Для проведения скрининга ксенобиотиков необходимо создать автоматизированную систему испытаний.

Результаты воздействия ксенобиотиков зависят в первую очередь от химической структуры самого вещества и свойств мишени.

Всю совокупность операций по классификации ксенобиотиков представляют следующим образом.

1. Классификация по видам биологической активности на основании химических, физических и физико-химических свойств испытуемых соединений при отсутствии биологического тест-объекта. Учитываются известные и дополнительные экспериментально установленные физикохимические свойства соединений.

2. Классификация по результатам взаимодействия соединений с моделями клетки, организма, биосферы.

Для организма определение видов биологической активности следует строить по тканевой тропности действия. Представление биосферы в системе классификации должно основываться на таксономической классификации организмов, отражающей процесс эволюции.

Система биологических испытаний химических соединений включает многоуровневый набор тестов и состоит из двух уровней. Первый уровень – *базовый*, через него проходят все соединения, которые по результатам этого прохождения направляются к специализированным тестам.

Базовый уровень состоит из трех подуровней. На первом подуровне находятся сведения о структуре и некоторых свойствах соединений вводятся в компьютер, который производит первичный анализ принадлежности соединения данной структуры к определенным уже известным классам биологической активности.

На втором подуровне данные дополняются посредством экспериментов вспомогательными физико-химическими характеристиками веществ.

На третьем подуровне в систему вводятся тест-объекты. Основным тест-объектом здесь является клетка, находящаяся в изоляции. На данном подуровне отмечается способность ксенобиотиков оказывать влияние на важнейшие свойства живой клетки: рост, дыхание, обмен веществ, биосинтез, способность к генетическим изменениям и т. д.

Вся совокупность операций по классификации ксенобиотиков выглядит следующим образом:

- классификация химических соединений по видам биологической активности на основании теоретически и экспериментально полученных физико-химических свойств испытанных химических соединений;
- классификация по результатам взаимодействия чужеродных соединений с моделями клетки, организма, биосферы.

9.5 Оценка первичной безопасности ксенобиотиков

Планируется бороться с проблемой первичной оценки биологической безопасности ксенобиотика на субклеточном и тканевом уровнях в механизированном режиме. В таком случае система будет иметь такие подсистемы как: информационную, экспериментальную и управляющую.

Информационная подсистема выполняет автоматический сбор и обрабатывает полученные научные и практические данные, оформляя при этом итоговый документ («паспорт») о биологической активности исследуемого ксенобиотика.

Управляющая подсистема в соответствии с целями и задачами осуществляет последовательное переключение на необходимый тест-объект, выполняет замену и дозировку испытательных растворов, а также постоянно поддерживает установленный режим испытаний.

Непосредственное выявление биологической активности ксенобиотика осуществляется в *экспериментальной* подсистеме, включающей мультиуровневый подбор тест-систем, которые способны провести оценку канцерогенных, мутагенных и других эффектов.

В целом автоматизированная система испытания биологической активности ксенобиотиков может эффективно использоваться в разных сферах человеческой деятельности и должна способствовать разработке мер по выводу современного человека из-под угрозы «химического удара».

ЛЕКЦИЯ 10 ПРИРОДНЫЕ КСЕНОБИОТИКИ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

- 10.1 Понятие о токсичности.
- 10.2 Токсикологическая топология ядовитых животных.
- 10.3 Взаимосвязь зоотоксинов и организма.
- 10.4 Токсикологическая характеристика ядовитых растений и грибов.
- 10.5 Бактериальные токсины.
- 10.6 Вирусы и их токсины.

10.1 Понятие о токсичности

Знаменитый врач XVI столетия Парацельс учил, что все субстанции в определенной концентрации оказываются ядами. Биохимические механизмы ксенобиотиков активно изучались во второй половине XX века. Особой характеристикой различных веществ согласно их влиянию на организм является токсичность.

В обусловленности от дозы, вызывающей смертельный эффект, все вещества разделяются на 6 групп:

- 1) фактически нетоксичные > 15 г/кг;
- 2) немного токсичные – 5–15 г/кг;
- 3) среднетоксичные – 0,5–5 г/кг;
- 4) весьма токсичные – 50–500 мг/кг;
- 5) предельно токсичные – 5–50 мг/кг;
- 6) супертоксичные < 5 мг/кг.

Для численной характеристики токсичности веществ применяют показатель LD₅₀ (летальная доза у 50% проверяемой 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; диоксин – 1 мкг/кг; токсин ботулинуса – 10 нг/кг.

Разделяют четыре важнейших молекулярных механизма токсичности веществ:

1) по степени влияния на ферментативные системы: непоправимое ингибирование ферментов (органические фосфаты); конвертируемое ингибирование ферментов (атропин); нарушения дыхания и фосфорилирования (2,4-динитрофенол); синтез летальных субстанций (фторуксусная кислота); хелатация металлов, соответствующий для ферментной активности (дитиокарбаматы);

2) ухудшение транспорта и использования кислорода: угнетение цитохромоксидазы (цианиды); ингибирование транспорта кислорода (окись углерода); гемолиз (хлорид аммония);

3) нарушения процессов в клетках: взаимосвязь с липидной фазой мембран, проводящие к их деполяризации (анестетики); интервенция в процессы репликации, транскрипции и трансляции (5-фторурацил);

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

Острые отравления можно анализировать как химическую травму, развивающуюся благодаря попаданию в организм ядовитой дозы ксенобиотика. Результат, связанные со специфическим влиянием на организм токсического вещества, принимающиеся к токсиногенному эффекту химической травмы. На первой клинической фазе патогенная реакция проявляется наиболее ярко – химический агент токсиногенен, т.е. располагается в организме в дозе, способной спровоцировать специфическое действие. Ядовитое вещество играет роль пускового фактора, т.к. одновременно имеют возможность включаться в патологические механизмы, утратившие химической специфичности, т.е. соматогенные эффекты химической реакции, которые сначала носят характер защитных результатов. Они особенно ярко являются во второй клинической стадии острых отравлений – соматогенной, надвигающийся после удаления или токсического агента в виде следового поражения структуры и функций разнообразных органов и их систем. В процессе выполнения химической травмы всегда выявляется сочетание патогенных и предохранительных реакций, которые на всяческих этапах заболевания могут сменять свою роль и значение. Часть из защитных реакций имеют возможность играть гораздо обширную роль в формировании химической травмы, чем специфическое проведение яда. Разделение токсинов в организме обуславливается от трех основных факторов: пространственного (определяет пути наружного поступления и внедрения); временного (скорость поступления и устранения яда, т.е. связь между временем и токсическим эффектом); концентрационного (интенсивность яда в биологических средах (в крови и т.д.), что дает возможность различать токсино- и соматогенную фазы). Среди животных и растений, живущие на Земле, имеется немало видов, которые положено называть ядовитыми. Представление ядовитости ассоциируется с той вероятной опасностью, которую несут для человека такие животные, как змеи, пауки, жалоносные насекомые и другие, или такие растения, как белена, дурман. Яды, которые формируются животными, носят название зоотоксинов, растениями – фитотоксинов. Растения преобладают животных по изменчивости химических соединений, которые исполняют роль токсинов. Природные токсины, не уступающие по канцерогенной энергичности антропогенным ксенобиотикам, широко внедрены и представляют неизменную угрозу для человека.

10.2 Токсикологическая топология ядовитых животных

В мире проживает около 5000 видов ядовитых животных (рисунок 10.1). Ежегодно зарабатывают укусы более 10 млн. человек, среди них от ядовитых змей – 500000 человек. Смертельные последствия при этом наступают у 30–50 тысяч. Интоксикация ядами различных рыб фиксируется у 20000 человек, из них умирают около 300 человек. Ядовитые животные – животные, в теле которых совершается выработка веществ, ядовитых для человека и животных. Такие вещества выделяются ядовитыми железами или имеются в секретах слюнных, половых желез, в тканевых жидкостях, в лимфе и т.д. Ядовитые животные наблюдаются среди простейших, кишечнополостных, членистоногих, моллюсков, иглокожих, рыб, рептилий. Всех ядовитых животных можно подразделить на две группы: первичноядовитых и вторично-ядовитых. К первично-ядовитым определяют животных, вырабатывающих ядовитый секрет в особых железах или имеющих ядовитые продукты метаболизма. К вторично-ядовитым присваивают животных, аккумулирующих экзогенные яды и проявляющих токсичность только при приеме в пищу. Образцом могут служить моллюски и рыбы, накапливающие в своем теле яд сине-зеленых водорослей, насекомые, довольствующиеся на ядовитых растениях, и другие.



Рисунок 10.1 – Самые ядовитые животные в мире. (Видео 4 мин 43 с)

<https://www.youtube.com/watch?v=mHmbl-DDXW8>

10.3 Взаимосвязь зоотоксинов и организма

При оценке токсичности зоотоксинов важное значение получает их путь введения в организм. По механизму введения определяют своеобразие биологии ядообразующего организма и химическую природу его токсинов. Белковые токсины (змей, насекомых, паукообразных) вносятся с помощью вооруженного ядовитого аппарата, т.к. многие из них распадаются ферментами пищеварительного тракта. Токсины небелковой природы действенны и при прибывании внутрь (токсические алкалоиды амфибий, токсины насекомых, рыб, моллюсков).

Важнейшими компонентами животных ядов являются протеины, многие из которых – ферменты и полипептиды. Они имеют сложную химическую структуру и уславливаются в различных сочетаниях. Чрезвычайно токсичным животным ядом считается тетродоксин (рыба фугу). Это сложный протеин с молекулярной массой от 40000 до 80000 Да, вызы-

вающий тяжёлое поражение периферической нервной системы, сходный по симптоматике состояние при укусе кобры.

Ферменты отмечаются обязательной составной частью многих зоотоксинов. Фосфолипаза А₂ переводит лецитин в лизолецитин, определяющий гемолитическим и цитолитическим действием, что приводит к поражению крови и тканей при укусе змей. α -Аминооксидаза модифицирует аминокислоты в кетоны, которые активируют тканевую пептидазу, наращивают деструкцию тканей. Гиалуронидаза помогает другим токсичным компонентам ядов входить через ткани и быстро распространяться от места укуса по всему организму жертвы.

Протеазы отличаются геморрагическим и протеолитическим действием, усиливающий единый эффект. Сочетание действия пептидов, полипептидов и аминов ведет к попаданию тканей через их энзимные системы и внутриклеточные структуры, включая сложные контакты со многими биохимическими системами организма. Белки ядов часто порождают анафилактические реакции, т.к. являются превосходными антигенами. Могут быть антикоагулянтами, нарушая процесс свертывания крови, содействовать дальнейшему распространению яда.

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

При укусе многих насекомых проявляются органические кислоты, раздражающие кожу и вызывающие токсический дерматит по типу химического ожога. Сложный состав и быстрая биотрансформация осложняют качественное и количественное понятие животных ядов в биосредах организма. Яды, выделяемые через ротовую полость животного, обычно служат для нападения и обладают большей токсичностью, чем яды, выделяемые другими частями тела, которые чаще служат для безопасности и менее токсичны. При действии зоотоксинов не наблюдается столь выраженной селективности действия на организм, как у растительных ядов.

Попавший в организм яд размещается весьма неравномерно. Существенное воздействие 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 формируется первичное депо яда, из которого происходит приток токсинов в лимфатическую и кровеносную системы. Скорость дренирования яда во многом обозначает быстроту развития токсического эффекта. Большинство зоотоксинов испытывает в организме биотрансформации. При детоксикации и выведении зоотоксинов из организма основная нагрузка доводится на печень и почки – отсюда широкая генерализация поражения этих органов при отравлении. Частично зоотоксины могут утрачиваться и другими путями, например, через кожу или с молоком кормящей матери.

Отравления биотоксинами определяются определенной специфичностью. Клиническая картина отравлений, вызываемых разнообразными ядовитыми животными, значительно различается в зависимости от химической природы продуцируемых ими токсинов и механизмов их поражающего действия.

Среди насекомых обнаруживаются как активно-, так и пассивно-ядовитые виды. Вооруженным ядовитым аппаратом в виде яйцеклада или жала отличаются представители отряда перепончатокрылых – наездники, пчелы, осы. Большая часть жуков содержат ядовитые вещества в гемолимфе. Среди бабочек встречаются виды, снабженные примитивным ранящим аппаратом, как правило это гусеницы бабочек, не способные активно ввести яд в тело жертвы. Имаго чешуйчатых пассивно-ядовиты. У двукрылых находятся виды с ядовитым ротовым аппаратом – слепни и другие.

Медоносная пчела. Ужаление одной пчелой очень больно, а многочисленные ужаления могут привести к смерти. Пчелиный яд – сильный аллерген, он еще в большей степени усугубляет картину отравления. Клиническая картина отравления зависит от числа ужалений, их локализации, функционального состояния организма. На первый план выступают местные симптомы отравления: боль и отек. Отек наиболее опасен при поражении слизистых оболочек рта и дыхательных путей, т.к. может довести к асфиксии.

Аллергические реакции на пчелиный яд отмечается у 0,5–2% людей. У сенсibilизированных индивидов резкая реакция вплоть до анафилактического шока может выступить 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 нужно обращаться за медицинской помощью. Людей, предрасположенных к аллергическим реакциям на пчелиный яд, профилактически иммунизируют очищенными препаратами из пчелиного яда.

Шершень. (рисунок 10.2). Ужаления шершней поражают местные (боль, отек, воспаление) и общие (головная боль, головокружение, сердцебиение, повышение температуры тела и другие) случаи отравления. Острая боль в месте ужаления, локальная отечновоспалительная реакция с признаками лимфаденита являются ведущими местными рецидивами поражения.

Иногда развиваются гигантские отеки, захватывающие не только пораженную конечность, но и близкорасположенные участки, часть туловища.

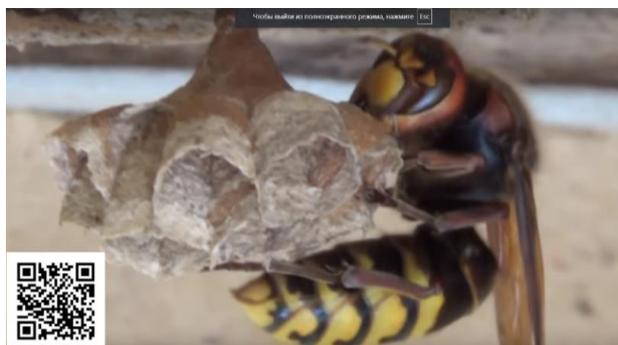


Рисунок 10.2 – Шершень (Видео 11 мин 10 с)
<https://www.youtube.com/watch?v=Qe5ZBSb3WN0>

Отравление может отмечаться крапивницей, затруднением дыхания, развитием отека, в тяжелых случаях – анафилактическим шоком. Первая помощь – ужаление шершней, так, как и ужаление пчелами, провоцирует развитие аллергических реакций, требующих проведения десенсибилизирующей терапии, в том числе и профилактической иммунизации.

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

Амфибии относятся к невооруженным активно-ядовитым животным. **Жабы.** У человека попадание яда на слизистые, особенно глаз, приводят сильное раздражение, боль, конъюнктивит и кератит. Первая помощь – удаляют ядовитый секрет путем большого 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 сегодняшний день на Земле, близко к 3000. **Обыкновенная гадюка.** Укус гадюки сопровождается этапом местной боли, распространяющегося геморрагического отека, слабостью, тошнотой, головокружением. Возможно осложнение сердечной деятельности и этапом сердечной недостаточности.

Кобра. При укусе кобры местные явления – боль и отек. При тяжелой форме отравления отмечается угнетение функций ЦНС, развивающееся на фоне ослабления дыхания. Отмечаются затруднения глотания, нарушения речи, опущение век. Рефлексы затормаживаются, следует патологический сон, во время которого резко уходит тактильная болевая чувствительность. Может выработаться асфиксия. Первая помощь – особенно прогрессивным и эффективным приемом лечения отравления ядами змей является использование лечебных противозмеиных сывороток (серотерапия).

10.4 Токсикологическая характеристика ядовитых растений и грибов

Ядовитыми заведено считать те растения, которые производят токсичные вещества (фитотоксины), даже в незначительных количествах служат причиной смерти и поражение организма человека и животных. Известно более 10000 видов ядовитых растений, распространенных фактически повсеместно. Ядовитые вещества имеются во всем растении целиком или только в отдельных его частях. Степень ядовитости растения изменяется в зависимости от положения произрастания, возраста, фазы вегетации.

Существуют непохожие классификации ядовитых растений, основанные, главным образом, на особенностях состава или токсического

действия биологически активных веществ. Среди всего многообразия ядовитых растений подразделяют: безусловно-ядовитые (с подгруппой особо ядовитых) и условно-ядовитые (токсичные лишь в определенных местобитаниях или при неправильном сохранении сырья, ферментативном воздействии грибов, микроорганизмов).

Алкалоиды – значимые 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 разрушаются на углеводную (сахаристую) часть и агликаны, некоторые из которых оказываются токсичными веществами. Ряд гликозидов являются веществами, способными в определенных дозировках давать органотоксические эффекты.

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

Проблеме исследования токсичности растений посвящен раздел токсикологии – фитотоксикология. Существуют видовые отличия 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 ядовитые растения опия, чем человек (рисунок 10.3).



Рисунок 10.3 – Ядовитые растения (Видео 4 мин 43 с)
<https://www.youtube.com/watch?v=IH5G1M4FPsE>

По избирательной токсичности растения подразделяют:

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 присуще токсическое действие на несколько органов и их систем: ЦНС и сердце (аконит), сердце и ЖКТ (чемерица, наперстянка), печень и почки (гелиотроп, крестовник).

Один из важнейших патологических синдромов при остром отравлении ядами растений – это токсический гастроэнтерит. Для многих присуще раздражающее действие на слизистую

ЖКТ (тошнота, рвота, диарея, боли), кровоизлияния стенок желудка и кишечника – геморрагический гастрит и энтерит. Всасывание большинства растительных ядов в кровь начинается в нижних отделах тонкой кишки; сапонины при этом создают местное раздражающее действие на слизистую, увеличивая скорость их адсорбции.

Токсичным может оказаться перезимовавший в поле картофель (алкалоид соланин, вызывающий диспепсические расстройства); похожие 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 происходит при поедании приятных на вкус маслянистых семян, а также при передозировке лекарственных препаратов белены. Происходит 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 увеличивается температура. Отмечается гиперемия кожи лица, расширение зрачков, светобоязнь. При тяжелых формах – нарушение дыхания, потеря сознания, возможен смертельный исход.

Борщевик. Ядовитые органы: все растение, максимум веществ в наземной части в генеративной фазе. При действии на кожу сока борщевика оказывает ее воспаление, сходное с солнечным ожогом. Чувствительность к воздействию борщевика индивидуальна. Иногда хватает 1,5 мин контакта с соком борщевика и 2 мин облучения на солнце, чтобы в течение двух суток появился ожог первой степени. В тяжелых случаях (ожог второй степени), помимо местных симптомов, происходит озноб, головокружение, головная боль, повышение температуры. На коже появляются обширные пузыри, на месте которых при вторичной инфекции могут обнаруживаться 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, уменьшение кожной чувствительности. По мере развития отравления появляются судороги, обильное выделение густой слюны. Смерть может наступить от прекращения дыхания на фоне острой сердечно-сосудистой недостаточности.

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

Клещевина обыкновенная. Ядовиты – семена (жмых). Ядовитые признаки обусловлены веществом рицином. Количество рицина в одном семени смертельно для ребенка (8 семян – для взрослого человека). Одни из симптомов: тошнота, рвота, боль и жжение в пищеводе и желудке, понос, головная боль, сонливость, возможны судороги. Отмечаются анурия, лейкоцитоз. Рицин приводит агглютинацию эритроцитов. В тяжелых случаях – коллапс, возможна смерть.

Ядовитые грибы: микромицеты, макромицеты

Отравление грибами наблюдается за счет ядовитых метаболитов – микотоксинов, которые оказываются в организме, как при приеме пищи, так и при употреблении лекарственных препаратов (спорынья) или при самолечении (мухоморы, бледная поганка). По морфологическим признакам грибы можно разделить на микромицеты и макромицеты. Среди микромицетов (микроскопических грибов) наиболее вредоносную группу олицетворяют «плесени» (рисунок 10.4).



Рисунок 10.4 – Ядовитые грибы
(Видео 7 мин 44 с)

https://www.youtube.com/watch?v=aQ_MK

Микотоксины представляют вторичным метаболитам микроскопических плесневых грибов. Известно около 250 видов плесневых грибов, которые вырабатывают до 120 микотоксинов. Афлатоксины представляют одну из наиболее опасных групп микотоксинов, владеющим выраженным канцерогенным действием. В наше время известны афлатоксины В1, В2, G1, G2 и еще 10 соединений, являющихся производными или метаболитами основной группы. По химической природе афлатоксины оказываются фурукумаринами. Афлатоксины не распадаются 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 выявляются в виде канцерогенного, мутагенного и тератогенного эффектов. Установлена тесная корреляционная подчиненность между частотой и уровнем загрязнения пищевых продуктов афлатоксинами и частотой

первичного рака печени среди населения. По информации Всемирной организации здравоохранения, человек при благоприятной гигиенической ситуации потребляет в сутки до 0,19 мкг афлатоксинов.

Трихотеченовые микотоксины (около 40 веществ) продуцируются микроскопическими грибами рода *Fusarium* и по структуре принадлежат 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 сопряжен с ингибированием синтеза белков и поражения лизосомальных мембран. Грибы этого рода вырабатывают также зеараленон (лактон резорциловой кислоты). Обладает гормоноподобным (эстрогенным) действием.

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

При микротоксикозах используют промывание желудка смесью активированного угля в 2%-м растворе натрия гидрокарбоната, солевые слабительные.

К макромицетам можно отнести все многообразие шляпочных грибов и гастеромицетов дождевиков. Грибы традиционно заведено 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. Главные симптомы: спустя 1/4–2 суток начинается неукротимая рвота, кишечные колики, боли в мышцах, неутомимая жажда, понос. Возможно возникновение желтухи и увеличение печени. Пульс – слабый, нитевидный, артериальное давление понижено, отмечается потеря сознания. В итоге токсичного гепатита и острой сердечно-сосудистой недостаточности в большинстве случаев – летальный исход. Первая помощь – промывание желудка с активированным углем, следующее назначение 0,1%-ного раствора перманганата калия, клизмы.

10.5 Бактериальные токсины

В результате жизнедеятельности бактерий формируется ряд токсинов, которые загрязняют пищевые продукты и являются фактором большинства острых пищевых интоксикаций. *Staphylococcus aureus* вырабатывают 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 оказываются облигатными анаэробами с термостабильными спорами. Ботулотоксины инактивируются под влиянием щелочей и высоких температур (80°C – 30 мин, кипячение – 15 мин). Ботулизм выражается высокой летальностью 7–9%. Сырое молоко, мясо и мясные продукты, вода могут быть поводом возникновения заболеваний, связанных с присутствием патогенных штаммов *Escherichiacoli*, которые оказываются 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 воздействием этанола. Молекулярная масса эндотоксина *E. coli* равна 40000 Да. Установлено, что у алкоголиков молекулярная масса этого эндотоксина снижается в 3–4 раза. В итоге такой эндотоксин всасывается в кровь и по воротной вене поступает в печень. Здесь размер пор фенестрированных мембран гепатоцитов соизмерим с размером молекул эндотоксина, что содействует его поступлению в клетки печени и их повреждению. В эксперименте финские ученые выявили, что введение нескольких микрограмм эндотоксина в кровь экспериментальных животных через две недели создает типичную картину алкогольного повреждения печени. В странах Северной Европы определение эндотоксина в крови людей анализируется как один из признаков злоупотребления алкоголем.

10.6 Вирусы и их токсины

Организм способен не только выбрасывать чужеродные вещества, но и утилизировать их, применять для собственных нужд. И это один из важнейших механизмов адаптации к долгим химическим воздействиям. Более того, многие из ксенобиотиков незаменимы, они должны поступать извне.

Организм адаптировался включать их не только в обмен веществ, но и в собственные структуры. Таким образом, утилизация подходящих чужеродных веществ – неотъемлемая черта организма. С этой точки зрения крайне важна гипотеза профессора К.Г. Уманского об утилизации животными организмами вирусов. Это можно уподобить



Рисунок 10.5 – Вирусы: виды, устройство и способы заражения клетки (Видео 3 мин 4 с)
https://www.youtube.com/watch?v=ZHKT_XU13sI

утилизации витаминов, которые встраиваются в необходимые ферменты в качестве структурных компонентов. По мнению К.Г. Уманского, аналогичный процесс протекает и с некоторыми вирусами, которые включаются в генетический аппарат клеток как обходимые структурные элементы. Вероятно, не во все организмы и, разумеется, далеко не все вирусы вмешиваются с пользой (рисунок 10.5).

Наиболее важными представителями вирусов в жизнедеятельности клеток являются онкогены. Онкогены образуются при взаимосвязи ретровирусов с клетками. Внедрение генетической информации по программе вируса в геном человека еще не может быть предпосылкой для ее экспрессии в виде синтеза белков. Может пройти много лет, даже столетий, когда создадутся условия для осуществления программы онкогенов. Для этого нужно создать обслуживающие участки ДНК (промоторная, акцепторная, терминаторная зоны полинуклеотидной цепи ДНК) или усилить действие одного из недалеких промоторов. К сожалению, технический прогресс сопряжен с ростом возможности химическим или биологическим путем экспрессии онкогенов. А это ведет к перемене фенотипа клетки, опухолевой трансформации и т.д.

По остроумному понятию нобелевского лауреата П. Медавара, вирусы – «это плохие новости в упаковке из белка». В значительной степени это действительно так: ведь проникшие 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 поступлении в клетку возможна ее малигнизация, поскольку белки этих вирусов (Т- и t-подтипы – от слова «tumor») умеющие тесно связываться с ДНК и пренебречь экспрессию генов.

Особый интерес представляют самые большие известные вирусы, которые относятся в группе пандоравирусов. Первый из них, *Pandoravirus salinus*, был открыт в 2013 году и привлек внимание своим огромным геномом размером в два с половиной миллиона пар оснований, — всего в два раза меньше, чем у кишечной палочки *E. coli*. Другой интересной особенностью оказалось отсутствие генов, кодирующих белки капсида, то есть классической вирусной оболочки. Вместо капсида у зрелых частиц пандоравирусов есть аналог мембраны, под которой располагается многослойная оболочка, по-видимому, состоящая из целлюлозы. Мембраны играют ключевую роль в энергетическом метаболизме живых клеток. Например, создание разности потенциалов в форме протонного градиента на мембране митохондрии позволяет перевести ее в химическую форму и синтезировать молекулы АТФ — универсальную энергетическую валюту клеток. У этих вирусов обнаружены также ферменты цикла трикарбоновых кислот, и они могут являться транспортерами генов для других клеток. Это открытие сулит ксенобиологии новые методы и области исследования.

ЛЕКЦИЯ 11 КСЕНОБИОТИКИ В ПОВСЕДНЕВНОЙ ЖИЗНИ

- 11.1 Основные группы ксенобиотиков с которыми контактирует человек.
- 11.2 Тяжелые металлы.
- 11.3 Летучие органические соединения.
- 11.4 Формальдегид.
- 11.5 Продукты сгорания.
- 11.6 Пыль.
- 11.7 Сенсibilизация к нежалящим насекомым, обитающим в жилище человека.
- 11.8 Сенсibilизация к грибковым и гиперчувствительность к эпидермальным ксенобиотикам.
- 11.9 Ксенобиотики клещевого происхождения.

11.1 Основные группы ксенобиотиков с которыми контактирует человек

Опасные ксенобиотики – это те химические вещества, которые представляют непосредственную угрозу для здоровья человека. Проблема большинства опасных чужеродных веществ, изделий и препаратов состоит в том, что мы не ощущаем вреда, который они причиняют непосредственно в данный момент (рисунок 11.1). В течение продолжительного времени опасность существует на незначительном уровне. Данная проблема будет радикально решена по мере утверждения в общественном сознании необходимости введения новых, экологически безопасных технологий. Далее приведена схема, в которой показаны основные группы ксенобиотиков, с которыми контактирует человек (рисунок 11.2).

Рассмотрим подробнее основные группы «бытовых» ксенобиотиков. Известно, что бытовые химические препараты облегчают домашний труд, но пользоваться ими следует осторожно.

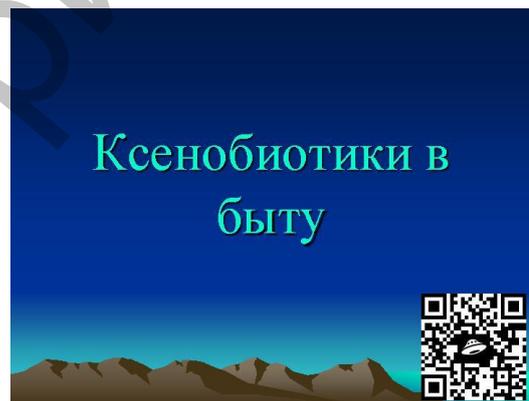


Рисунок 11.1 – Ксенобиотики в быту
https://yadi.sk/i/bUcc_Twm_aDcA

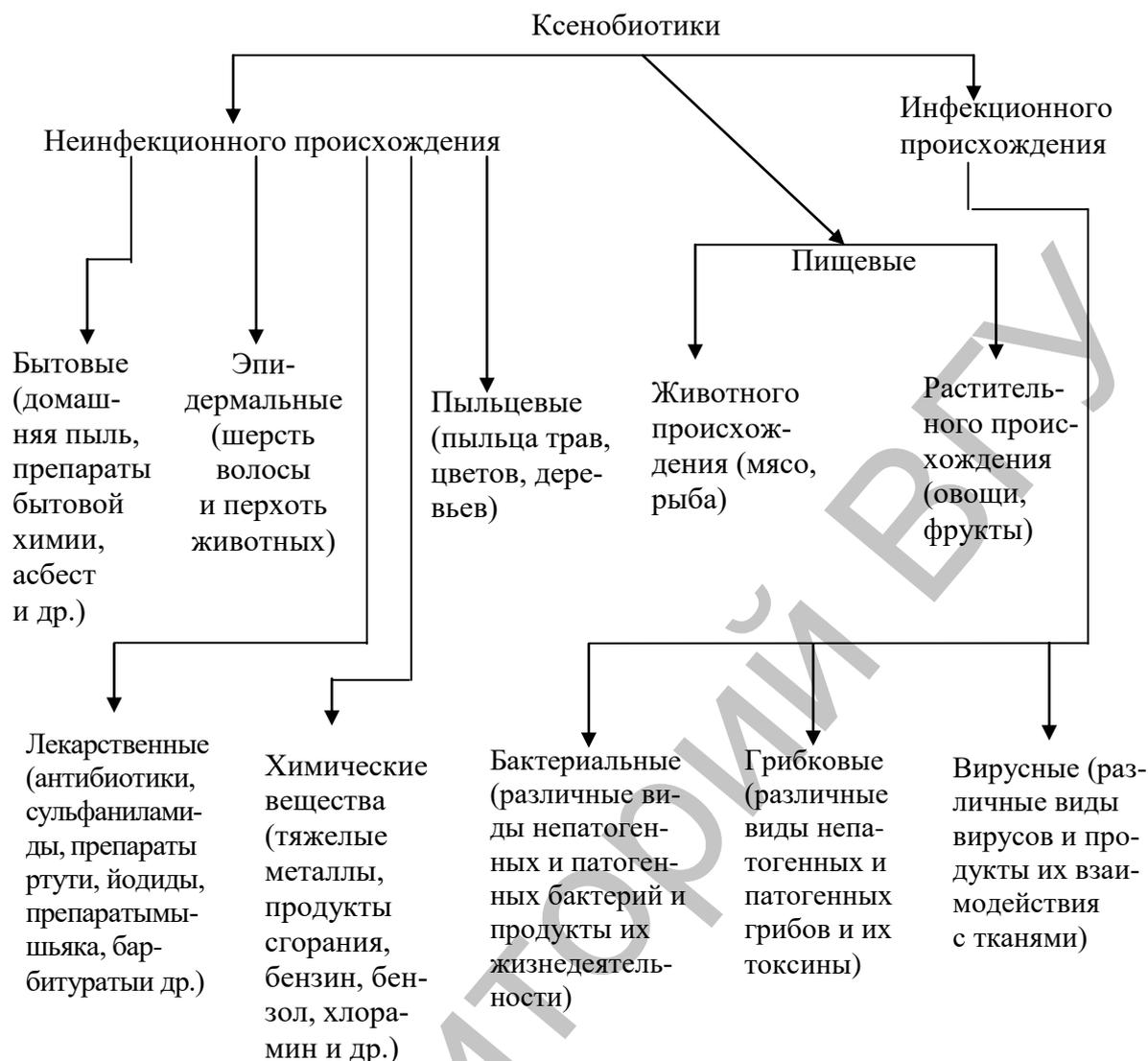


Рисунок 11.2 – Основные группы ксенобиотиков в «быту»

Примеры препаратов бытовой химии:

- **косметические средства** (лосьоны, одеколоны, восстановители для волос). В их состав входят различные спирты, оказывающие токсическое действие на центральную нервную систему;
- **инсектициды** (средства борьбы с вредными насекомыми – хлорофос, карбофос, дихлофос «Прима», «Антимоль»). При тяжелых отравлениях ими пострадавший теряет сознание, у него появляются судороги, уменьшается число сердечных сокращений, развивается мышечная слабость, снижается артериальное давление, может произойти остановка дыхания. Для интоксикационного отравления характерны головокружение, тошнота, рвота, расстройство зрения, психическое возбуждение;
- **репелленты** (препараты против летучих насекомых). Попадание их в человеческий организм является причиной тяжелых осложнений, поскольку диметилфталат, входящий в состав репеллентов, превращается

в организме в метиловый спирт, который затем распадается на ряд токсичных продуктов (муравьиная кислота, формальдегид). Человек теряет сознание, нарушается деятельность органов дыхания и, как правило, поражается зрительный нерв, что грозит слепотой.

11.2 Тяжелые металлы

Известно, что препараты, используемые в быту каждым человеком, в своем составе содержат тяжелые металлы. К примеру неорганические пигменты красок представляют собой соединения – алюминия, ванадия, хрома, бария, свинца, меди, сурьмы, кадмия, олова. Соединения тяжелых металлов применяются 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.

Использование тяжелых металлов в производственных процессах обуславливает их присутствие в большом количестве в потребительских изделиях. К *главным источникам поступления тяжелых металлов в наш дом* относятся вода, выхлопные газы и краски (рисунок 11.3).

Данные общемирового годового производства характеризуют масштабы загрязнения тяжелыми металлами. Однако необходимо учитывать и другие источники.

Например, 1,5–2 тыс. т ртути ежегодно поступает в биосферу при переработке минералов и руд, 0,1 – 8 тыс. т – при сжигании топлива. При сжигании угля в биосферу ежегодно выделяется около 3,5 тыс. т свинца, 56 тыс. т – в результате выветривания и 110 тыс. т выносят реки.

Во многих городах промышленные отходы, которые содержат тяжелые металлы, неправильно утилизируются предприятием- сбрасываются прямо в воду или почву, это приводит к загрязнению водоемов. Свалки и места захоронения отходов загрязняют тяжелыми металлами подземные воды.

Разработка полезных ископаемых является также источником загрязнения подземных вод. Совсем не имеет значения, живете ли вы в селе или в городе, у вас есть определенные шансы подвергнуться воздействию

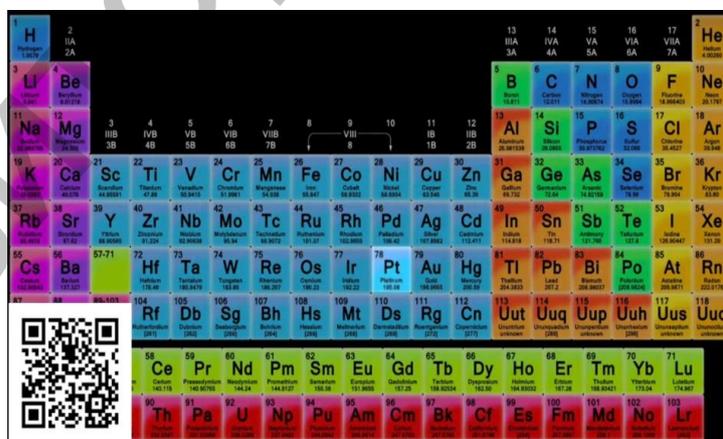


Рисунок 11.3 – Самые тяжелые металлы
(Видео 4 мин 28 с)

<https://www.youtube.com/watch?v=LLKUWmm93Uk>

опасных для здоровья количеств тяжелых металлов. Металлотионеин это белок печени который участвует в связывании и обезвреживании металлов. Высокое содержание остатков цистеина в металлотионеине обеспечивает его высокое сходство к ионам двухвалентных металлов: Cd^{2+} , Cu^{2+} , Hg^{2+} и Zn^{2+} . Ионы этих металлов могут 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 имеется содержание металлотионеина, благодаря чему судят о степени загрязнения внешней среды ионами тяжелых металлов.

Многие думают, что фильтры, используемые нами для очищения проточной воды, на водопроводном кране способны очистить от них питьевую воду. Но лишь некоторые специальные фильтры обеспечивают такую очистку. Следует избегать употребления в качестве питьевой воды из крана с горячей водой: как правило, из него течет не питьевая, а техническая вода.

Наличие в составе красок свинца является главной проблемой, связанной с тяжелыми металлами. Чаще всего жертвами пагубного воздействия на организм свинцом, становятся дети. Решение этой проблемы заключается в ограничении использования краски, в состав которой входит свинец. Однако если в нашем доме что-то уже окрашено такой краской, первое, что необходимо 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:

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

Тяжелые металлы это вещества, способные вызывать острое или хроническое отравление. Подавление роста и развития растений и микроорганизмов,

нанесение серьезного ущерба здоровью человека и животных все это является следствием токсичности тяжелых металлов. Так, тяжелые металлы вызывают нарушения функционирования центральной нервной системы, изменение состава крови, негативно влияют на функции почек, легких, печени и других органов. Их длительное воздействие может вызвать развитие рака, аллергии, физических и неврологических дегенеративных процессов.

11.3 Летучие органические соединения

В настоящее время, когда в мире широко применяются разнообразные химические вещества, даже химикам трудно уследить за всевозможными опасностями, которые от них исходят.

Летучие органические соединения относятся к токсичным химическим веществам, которые могут иметь свойства находиться в воздухе в газообразном состоянии. Являясь побочными продуктами промышленных процессов, они нередко применяются в самых разных видах продукции. Летучие органические соединения представляют серьезное неблагоприятное воздействие на здоровье человека, 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. Метиленхлорид – наиболее часто используемый хлорорганический растворитель. В США это соединение определено как вещество с предполагаемой канцерогенностью. В целях большей защиты, советуется по возможности использовать нейтральные чистящие средства.

В быту контакт с галогенсодержащими углеводородами возможен не только в случае применения растворителей, а также 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, к примеру, такие как посуда, упаковка, изоляция электропроводов, изготовлены из поливинилхлорида, выделяющего токсичный мономер – винилхлорид, который поражает нервную и сердечно-сосудистую системы. Кроме того, это вещество обладает канцерогенными свойствами.

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

Хлорбензол – легко воспламеняющаяся жидкость, имеющая сильное воздействие на нервную систему, наиболее часто используемый из ароматических хлорсодержащих углеводородов. 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. Старайтесь обходиться без пестицидов.
- при вынужденном контакте с летучими органическими соединениями, необходимо всегда:
 - хорошо проветривать помещение;
 - защищать свои глаза и кожу;
 - при попадании вещества на кожу тщательно промыть это место водой.

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

11.4 Формальдегид

Представляет собой химическое вещество чаще всего встречающееся 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;
- установлено, что филодендроны и клеомы особенно активно поглощают формальдегид;
- хорошенько проветривайте свое жилище;
- покройте поверхность стен и панелей, содержащих формальдегид, естественным уплотнителем (герметиком) типа шеллака (натуральная смола).

11.5 Продукты сгорания

При неполном сгорании органических веществ, содержащих углерод и водород, образуются **полициклические ароматические углеводороды (ПАУ)**. Они могут содержаться 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, оказывает пагубное воздействие на организм пассивного курильщика. 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, которые содержатся 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 является прямой угрозой здоровью человека. Установлено, что вторичный дым, т.е. дым в помещении, который вдыхается некурящими, наносит серьезный вред человеческому организму. Содержащиеся в нем 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 необходимо принять все меры, для защиты потомства 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 (таблица 11.1).

Таблица 11.1 – 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

Исследования привели к последующим выводам, 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.

11.6 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. Эти факторы способствуют еще большей запыленности, что оказывает негативное влияние на состояние организма.

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

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

- необходимо регулярно бороться с пылью в ваших квартирах, проводить влажную уборку как можно чаще;

- вытирать пыль необходимо после того, как проведете уборку пылесосом, а не наоборот;
- если у пылесоса плохой фильтр или мешок для сбора мусора переполнен, значит, пылесос работает неэффективно. Убедитесь, 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. Проблема в том, что она представляет собой многокомпонентную систему, которая включает в себя вещества животного, растительного и микробного происхождения: пыльцу и части растений, фрагменты микроклещей, грибков, перхоти домашних животных, синантропных насекомых, водорослей и т.д.

По результатам комплексного аллергологического тестирования известно, что домашняя пыль, клещи (*Dermatophagoides*), тараканы, эпидермальные аллергены являются аллергенными ксенобиотиками.

11.7 Сенсibilизация к нежалящим насекомым, обитающим в жилище человека

И.С. Гущин и В.Г. Читаева имеют предположение, что представители не менее чем 10 отрядов насекомых могут быть причиной ксенобиотических травм. Природа аллергенов насекомых изучена мало. Основными путями воздействия насекомых на организм человека являются ингаляции частиц тела или продуктов жизнедеятельности насекомых, прямой контакт с секретом слюнных желез и пищеварительного тракта. Сенсibilизация к насекомым у больных бронхиальной астмой велика. У 10,2% таких больных были выявлены положительные кожные пробы с аллергенами насекомых. Для средней полосы принципиально важны те, которые встречаются в жилище человека круглогодично. К подобным особям относятся тараканы – отряд *Blattoptera*. Тараканы в некоторых случаях могут быть единственной причиной бронхиальной астмы; 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 аллергены 2 видов тараканов – *Periplaneta Americana* и *Blatella germanica* имеют сходные аллергены с М.м. 12500–75000 Да, с изоэлектрическими точками 3,5 и 4,15–4,55. Эти 2 аллергена являются основными и связывают 90% сывороток больных бронхиальной астмой, которые чувствительны к тараканам.

11.8 Сенсibilизация к грибковым и гиперчувствительность к эпидермальным ксенобиотикам

В патогенезе грибковой бронхиальной астмы, значительную роль играют плесневые грибки, сенсibilизация к которым развивается и при отсутствии поражения трахеобронхиального дерева. Известно 4 основных класса грибов, ответственных за сенсibilизацию организма (рисунок 11.4); наиболее часто встречается чув-

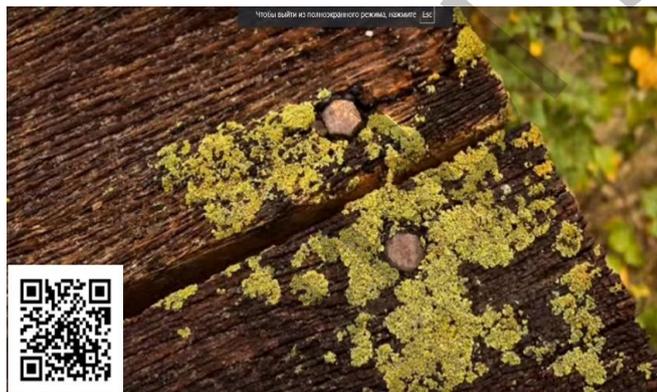


Рисунок 11.4 – Плесневые грибы (Видео 3 мин 55 с) <https://www.youtube.com/watch?v=gDkBUo2B74M>

ствительность к фикомицетам (ризопус, мукор и др.), несовершенным грибам (альтернария, пенициллиум, аспергиллус и др.). Данные о частоте сенсibilизации к грибам у больных бронхиальной астмой противоречивы. В.С. Брысин выявил кожные положительные пробы с аллергенами из грибов альтернария, аспергиллус, кандида у 33,5% больных бронхиальной астмой. Положительные кожные пробы к грибам подтверждаются бронхопровокационными тестами и радиоаллергосорбентным методом только в 5–10% случаев заболевания бронхиальной астмой. 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 сенсibilизации у больных бронхиальной астмой 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 аспергиллус, альтернария, пенициллиум, кладоспориум, 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 сопровождаться грибковой сенсibilизацией.

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 бронхиальной астмой гиперчувствительность обнаружена у 57%. Наиболее часто она встречается к аллергенам кошек. Основным аллергеном 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 довольно 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%.

11.9 Ксенобиотики клещевого происхождения

Одной из важных проблем экологии человека является изучение взаимодействия организма с чужеродными химическими веществами. Аллергены домашней пыли являются значительным ксенобиотиком. Клещи являются важнейшим компонентом, определяющим аллергенность домашней пыли. Помимо домашней пыли, они также заселяют сельскохозяйственные помещения, пищевые продукты (муку, крупу), корм для животных (рисунок 11.5).



Рисунок 11.5 – Самые опасные клещи.
(Видео 6 мин 1 с)

<https://www.youtube.com/watch?v=H1A1IWTzCIE>

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.

При встряхивании постельных принадлежностей, уборке квартир, чистке ковров в дыхательные пути попадают клещевые аллергены. Составные части высохших и разрушившихся клещей поднимаются вверх и вдыхаются с воздухом, проникая внутрь. 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.

Показано, что таниновая кислота вызывает повреждения поверхностей клеточных мембран. При этом 1% -й раствор таниновой кислоты не оказывает раздражающего действия на слизистые оболочки дыхательных путей. При последовательном воздействии на пыль сначала таниновой кислотой, а затем стиральным средством пыль полностью освобождается от аллергенов.

Клещи погибают при температуре около 50°C и выше. Дударевым А. Н. показано, что уже при температуре $38\text{--}40^\circ\text{C}$ при 24-часовой экспозиции, даже при относительной влажности 80% , погибают около 90% клещевой популяции, а оставшиеся теряют способность к размножению. Такие условия достигаются при выдерживании матраца в течение нескольких часов под прямыми солнечными лучами, что способствует гибели клещей или частичной их элиминации и инактивации аллергенов. Проглаживание одежды, верхней одежды и постельного белья горячим утюгом является одним из простых способов борьбы с клещами домашней пыли (КДП). Рекомендуется обрабатывать пылесосом матрацы и одновременно мягкую мебель не менее 2 раз в неделю, для лучшего удаления клещей из пыли в квартирах, 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. Применение растворов дает отрицательный побочный эффект в виде повышения влажности в помещении, это, с одной стороны, может вызывать ухудшение состояния больных бронхиальной астмой, а с другой, стимулировать рост клещей и плесневых грибов.

Благодаря диффузии в труднодоступные для растворов места, использование газов в дезинфекционной практике обеспечивает при соответствующей концентрации большую эффективность. Эти свойства присущи аэродисперсным системам, которые называются аэрозолями. При увеличении поверхности соприкосновения фаз повышается скорость их взаимодействия. Размеры частиц в аэрозолях могут колебаться от 0,001 мкм до сотен микрометров. Размеры клещей укладываются в эти пределы, что способствует их взаимодействию с аэрозольными частицами.

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

ЛЕКЦИЯ 12 ИММУНИТЕТ ОРГАНИЗМА И КСЕНОБИОТИКИ

12.1 Иммунная система.

12.2 Развитие Т- и В-систем иммунитета.

12.3 Адаптивные и естественные механизмы иммунологической резистентности.

12.4 Растворимые факторы естественного иммунитета.

12.5 Клеточные элементы естественной резистентности.

12.1 Иммунная система

Система иммунитета организма является моделью клеточных и гуморальных частиц, которые регулируют генетически детерминированное постоянство внутренней среды (гомеостаза) организма (рисунок 12.1).

Система иммунитета позволяет (рисунок 12.2):

- защитить организм от чужеродных клеток (вирусов, микробов, имплантированной ткани и т.д.) и от собственных видоизмененных клеток (например, опухолевых клеток);
- распознавание и ликвидация старых, дефектных собственных клеток в онтогенезе многоклеточного организма;
- Устранение и нейтрализация высокомолекулярных веществ (полисахаридной, белков и т.д.) чужеродных для данного организма на генетическом уровне.

Иммунитет контролирует сохранность био-индивидуальности индивида на всех этапах его жизни в условиях постоянного контактирования с экзогенной, чужеродной, генетической информации. Защитная система иммунитета, в регуляции гомеостаза, тесно взаимосвязана с другими системами организма, прежде всего, эндокринной и нервной.

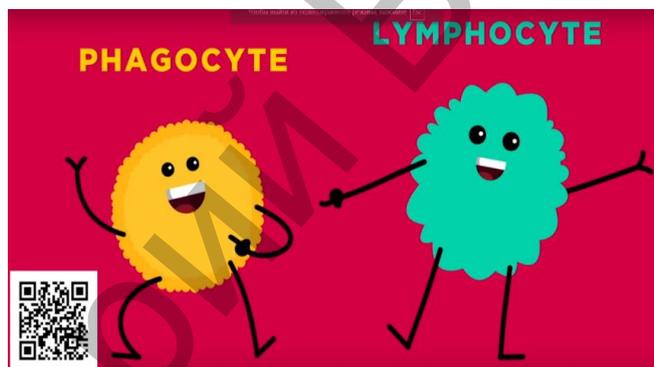


Рисунок 12.1 – Иммунная система (Видео 5 мин 34 с)

<https://www.youtube.com/watch?v=HE2v>

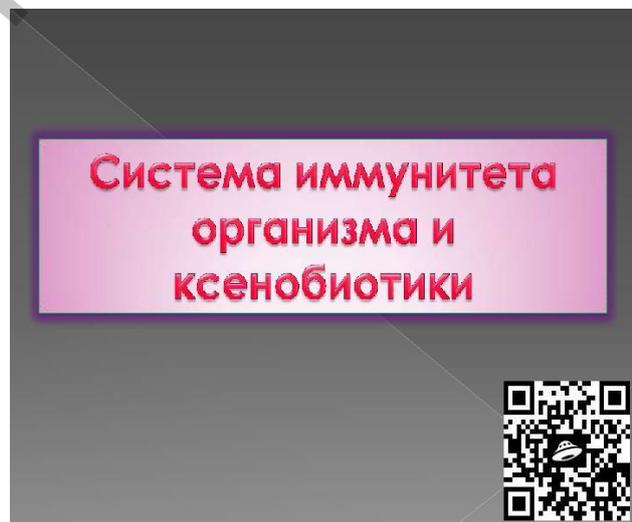


Рисунок 12.2 – Система иммунитета организма и ксенобиотики

<https://vadi.sk/i/vTv0mCXds9de90>

Система иммунитета функционирует по органно-циркуляторному принципу. Клетки, ткани и органы входят в состав лимфоидного комплекса, включающего центральные (тимус и костный мозг) и периферические (лимфоузлы, селезенка, лимфоидные подструктуры барьерных тканей). Функционирование структуры обеспечивает кроветворение (миелопоэз) и создание клеток иммунной системы (лимфопоэз).

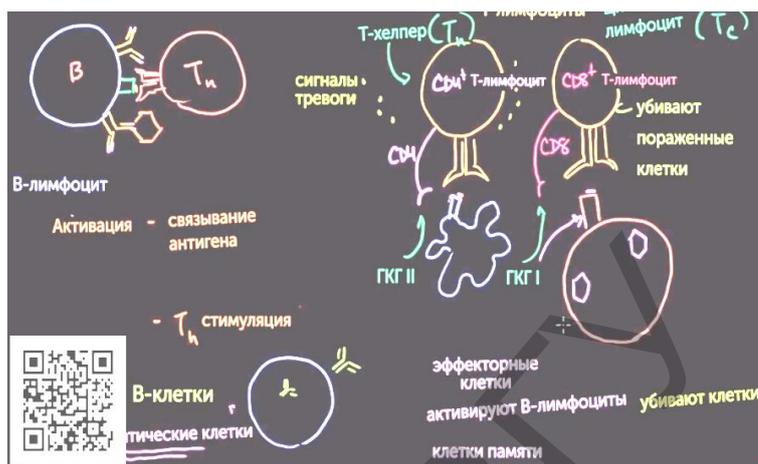


Рисунок 12.3 – В-лимфоциты и Т-лимфоциты
(Видео 11 мин 11 с)

https://www.youtube.com/watch?v=TKOsn9_KA40

Клетки крови имеют общего предшественника – стволовую кроветворную клетку, расположенную в костном мозге. На начальном этапе костномозговой дифференцировки происходит разделение общего стволового элемента на стволовую клетку для миелопоэза и стволовую клетку для лимфопоэза. Последняя разделяется на две самостоятельные линии, приводящие к образованию Т- и В-клеток (рисунок 12.3).

Тимус и костный мозг являются центральными органами системы иммунитета.

12.2 Развитие Т- и В-систем иммунитета

Лимфоциты имеют двухэтапную дифференцировку. Первый этап (антигеннезависимый или лимфопоэз) производится в центральных органах лимфопоэза – тимусе и костном мозге. Этап направлен на создание потенциала клеточных и молекулярных механизмов, готовых для противостояния к антигену. Второй этап (антигензависимый или иммуногенез) с прямым функционированием Т- и В-систем и прослеживается после выявления лимфоцитом своего антигена. Процесс проходит в периферических лимфоидных органах и в лимфоидной ткани.

Лимфопоэз Т-лимфоцитов протекает в вилочковой железе (тимусе), но актуальна возможность экстратимической дифференцировки Т-клеток в стенке кишечника.

Центральным органом В-системы иммунитет является костный мозг – главный центр генерации В-клеток. Лимфопоэз В-лимфоцитов в костном мозге включает 5 этапов, последний представлен созданием в костном мозге незрелой В-клетки, отличительными чертами которой является экспрессия на клеточной поверхности IgM, но отсутствие IgG, который появляется позднее у зрелых В-клеток периферии.

На пятом этапе развития В-клеток в костном мозге происходит важнейший момент в становлении В-системы иммунитета – отбор клеток, реагирующих только на чужеродные антигены. В-клетки, иммуноглобулиновые рецепторы, которых способны взаимодействовать с аутоантигенами, умерают в результате апоптоза (если антиген представлен на поверхности клеток) или переходят в состояние анергии (при распознавании растворимых антигенов). Оставшиеся после селекции на аутореактивность незрелые В-клетки («наивные» В-клетки) переправляются по кровеносным сосудам в периферические лимфоидные органы, где проходят два завершающих этапа: формирование зрелых В-клеток и плазматических клеток – активных продуцентов антител.

12.3 Адаптивные и естественные механизмы иммунологической резистентности

Резистентность к заболеванию может быть врожденной и приобретенной. Выделяют естественные и адаптивные механизмы.

Неспецифические (естественные) критерии защиты

Основу **естественного** иммунитета, иначе называемого неспецифической иммунологической резистентностью, представляет система оберегающих факторов организма, подходящих данному виду как наследственно обусловленное свойство. Эта система факторов предсуществует в организме еще до встречи с антигеном (а не индуцируется им), не имеет конкретной специфической реакции и не способна сохранять память от первичного контакта с генетически чужеродным агентом. Выделяют факторы неспецифической защиты:

- Анатомо-барьеры (кожа, мерцательный эпителий, слизистые покровы);
- физиологические барьеры (температура тела, различные растворимые факторы – лизоцим, интерферон, РН, комплемент);
- клеточные барьеры, способные на эндоцитоз или прямой лизис чужеродных клеток;
- факторы воспаления.

После проникновения возбудителя, мгновенно включается фактор естественной резистентности. Действие которого длится в течение всего периода борьбы организма с инфекцией, но наиболее эффективно – в течение первых 4-х часов после внедрения микроба, до активации факторов адаптивного иммунитета. Неспецифические факторы защиты являются первым, а иногда единственным механизмом, останавливающим действие ксенобиотиков.

12.4 Растворимые факторы естественного иммунитета

Эволюционные предшественники антител, постоянно находятся в плазме крови и гарантируют антимикробную защиту до развития полноценного иммунного удара.

Лизоцим – гидролитический фермент секретов слизи и лизосом фагоцитирующих клеток, способный уничтожить пептидогликановый слой клеточной стенки бактерий. Самый активный период лизоцим проявляет в отношении грамположительных микробов (стафилококки, стрептококки).

Интерфероны – группа низкомолекулярных белков, созданные вирусинфицированными или активированными клетками. Они направлены на уменьшение размножения вирусов. Есть три типа белков этой группы: интерферон- α , получаемый из лейкоцитов доноров крови, интерферон- β , продуцируемый разными популяциями клеток, и интерферон- γ , продуцирующийся Т-клетками и Т-киллерами.

Комплемент – группа сывороточных белков, бета-глобулиновой фракции, свободно циркулирующая в крови в форме неактивных компонентов. Под влиянием антигена или совокупностей антиген–антитело вызывается ряд реакций, состоящий из активации одного белка системы комплемента предыдущим белком этой системы. Одни активированные компоненты системы комплемента ковалентно связываются с бактериями опсонизируя их для успешного захватывания фагоцитами (последние несут соответствующие рецепторы). Другие ведут себя как хемоаттрактанты, сигнализируя в зону воспаления, где собственно происходит активация системы комплемента, фагоцитирующие клетки. Венчающие компоненты каскадной реакции выступают в качестве литических факторов, разрушая бактерии. А на поверхности, микробной клетки строится мембранатакующий комплекс. Он образует поры в клеточной стенке бактерий, приводящие к ее гибели. Эффекторная 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 имеет специфические факторы гуморального иммунитета (антитела), поэтому редко называется неспецифическим. Главное функциональное отличие альтернативного пути активации комплемента от классического в мгновенной ответной реакции на патоген. Если классическому пути активации комплемента нужно время для накопления специфических антител, то альтернативный путь наступает сразу после проникновения патогена. На начальном этапе активации классический и альтернативный пути различаются и по белковым компонентам, включившимся в реакцию. В последующих этапах 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 свойство – бактерицидность по отношению к многим микробам.

Факторы воспаления. Внедренные в организм патогены провоцируют комплексную реакцию воспаления, которая направлена на локализацию и уничтожение патогена и восстановление тканей. В месте воспаления

наблюдается повышенное кровоснабжение, капилляры становятся более проницаемые, 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 представлен С-реактивный протеин. Этот продуцируемый в печени пентамерный глобулин с м.м. 130 000 Да поступает в сыворотку 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.

12.5 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, длительно живущими клетками с продолжительностью жизни от нескольких недель до нескольких месяцев.

Нейтрофилы являются высокодифференцированные короткоживущие клетки, обменивающиеся в циркуляции каждые 5 часов. На поверх-

ностной 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). При нарушении адгезивных свойств фагоцитирующих клеток ведет к неспособности последних мигрировать в зону проникновения патогена, следствием чего является развитие тяжелых гнойных рецидивирующих инфекций. Нарушения могут проследиваться при врожденных заболеваниях фагоцитарной системы.

Эндоцитоз (поглощение) многокомпонентным процессом, состоящим из нескольких стадий (рисунок 12.4). 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.

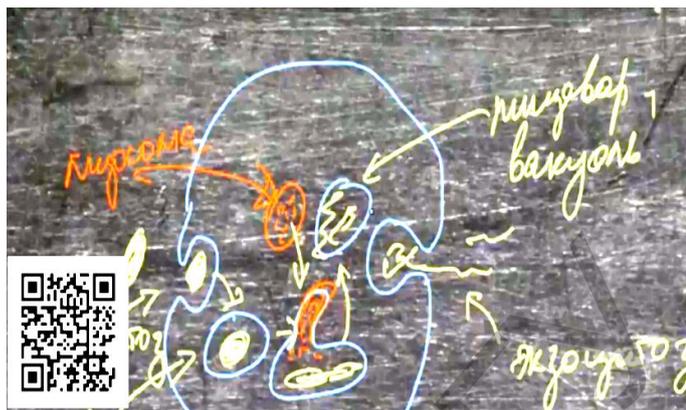


Рисунок 12.4 – Эндоцитоз (Видео 2 мин 33 сек)
https://www.youtube.com/watch?v=qmrG2cqE_o4

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 количе-

ством 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. При помощи респираторного взрыва нейтрофил решает чисто эффекторные задачи, направленные на уничтожение фагоцитированных объектов.

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

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

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 (рисунок 12.5).

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 (кахектин) и ФНО (лимфотоксин), которые синтезируются соответственно макрофагами под влиянием индукторов, в качестве которых в организме чаще всего выступают клеточные стенки бактерий и бактериальные эндотоксины, и лимфоцитов. Синтез ФНО происходит при любых стрессах и патологических состояниях, включая острые инфекционные заболевания. Мишенями действия ФНО являются клетки, экспрессирующие соответствующие рецепторы – Т-лимфоциты, В-лимфоциты, нейтрофилы и др.

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



Рисунок 12.5 – Адаптивный иммунитет
(Видео 8 мин 11 с)

https://www.youtube.com/watch?v=_Y_WB8IQV

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 13

КСЕНОБИОЛОГИЯ XXI ВЕКА

13.1 Общие представления о ксенобиологии и ее цели в XXI веке.

13.2 Перспективные направления для исследований в области ксенобиологии.

13.1 Общие представления о ксенобиологии и ее цели в XXI веке

Согласно Википедии (<https://ru.wikipedia.org/wiki/>) ксенобиология в XXI веке – это подраздел синтетической биологии, изучающий создание и управление биологическими устройствами и системами. Синтетической биологией называют новое научное направление в биологии, занимающееся проектированием и созданием биологических систем с заданными свойствами и функциями, в том числе и тех, которые не имеют аналогов в природе. Поэтому ксенобиология в таком понимании описывает форму биологии, которая (пока) не знакома науке и не встречается в природе. На практике это обозначает новые биологические и биохимические системы, которые отличаются от канонической системы ДНК-РНК-22 протеиногенные аминокислоты (репликация-транскрипция-трансляция). Например, вместо ДНК или РНК, ксенобиология исследует аналоги нуклеиновых кислот, называемые ксенонуклеиновые кислоты (КсНК) в качестве носителей информации. Она также исследует расширенный генетический код и включение не-протеиногенных аминокислот в белки. В связи со стремительным развитием ксенобиологии XXI века авторы предлагаемого учебного пособия классического типа посчитали необходимым привести некоторые особенности этого нового направления науки.

Цели ксенобиологии в XXI веке

1. Потенциал ксенобиологии заключается в возможности выявить фундаментальные знания о биологии и происхождении жизни. Для того, чтобы лучше понять происхождение жизни, необходимо знать, почему жизнь развилась от РНК к системе ДНК-РНК-белок и её универсальному генетическому коду. Было ли это эволюционной «случайностью», или некие факторы исключили появление других типов химических систем?

2. Ксенобиология является подходом к разработке промышленной производственной системы с новыми возможностями посредством создания усиленных биополимеров и сопротивляемости патогенам. Генетический код кодирует во всех организмах 20 (22 в настоящее время) канонических аминокислоты, которые используются для биосинтеза белка. Аминокислоты 21, 22 селеноцистеин, пирролизин могут быть включены в белки в процессе биосинтеза у некоторых организмов. Использование дополнительных аминокислот из более 700 известных биохимии дает возможность создать измененные белки с более эффективными каталитическими или физическими функциями.

3. Ксенобиология предоставляет возможность спроектировать «генетический брандмауэр» (подобно компьютерной системе генетического контроля как новую возможность биологического сдерживания). Одной из проблем в традиционной геной инженерии и биотехнологии является горизонтальный перенос генов в окружающую среду и возможные риски для здоровья человека. Одной из основных идей в ксенобиологии является разработка альтернативных генетических кодов и биохимических систем таким образом, что горизонтальный перенос генов становится невозможным.

4. Альтернативные биохимические системы также позволяют создавать новых синтетических ауксотрофов (организмы, которые не способны синтезировать определенное органическое соединение, необходимое для собственного роста). Цель их создания состоит в том, чтобы сконструировать ортогональную биологическую систему, которая была бы несовместима с природными генетическими системами.

Целью ксенобиологии является проектирование и создание биологических систем, которые отличаются от своих природных аналогов на одном или нескольких основных уровнях. В идеале эти новые организмы будут отличаться в каждом возможном биохимическом аспекте, что отражает совершенно иной генетический код. Долгосрочная цель состоит в создании клетки, которая будет хранить свою генетическую информацию не в ДНК, но в альтернативном информационном полимере, состоящем из ксенонуклеиновых кислот (КсНК), иных пар оснований, с использованием неканонических аминокислот и измененного генетического кода. На данный момент созданы клетки, включающие только одну или две из этих функций.

13.2 Перспективные направления для исследований в области ксенобиологии

Ксенонуклеиновые кислоты (КсНК)

Первоначально исследование альтернативных форм ДНК было обусловлено вопросом о том, как развивалась жизнь на Земле и почему РНК и ДНК были отобраны в процессе (химической) эволюции в отличие от других возможных структур нуклеиновых кислот. К настоящему времени был синтезирован ряд КсНК на базе новых химических основ или исходящих мотивов ДНК (гексозонуклеиновая кислота (ГНК), треозонуклеиновая кислота (ТНК), гликольнуклеиновая кислота (ГлНК) и др., Включение КсНК в плазмиды с использованием трех кодонов ГНК было проделано еще в 2003 году. Эта КсНК используется *in vivo* (*E. coli*) в качестве матрицы для синтеза ДНК.

Расширение генетического алфавита

В то время как различные КсНК имеют модифицированные каркасы, другие эксперименты нацелены на замену или расширение генетического алфавита ДНК с использованием неестественных пар оснований. Напри-

мер, была разработана ДНК, имеющая вместо четырёх стандартных основ А, Т, G и С шесть основ А, Т, G, С, и две новые Р и Z (где Z обозначает 6-амино-5-нитро3-(1'-Pd-2'-деоксирибофуранозил)-2(1H)-пиридон, и Р обозначает 2-амино-8-(1-бета-D-2'-деоксирибофуранозил) имидазо[1,2-a]-1,3,5-триазин-4(8H)).

Новые полимеразы

КсНК и неестественные основания не распознаются естественными полимеразми - ферментами синтеза РНК и ДНК. Одной из основных проблем является найти или создать новые типы полимераз, которые будут в состоянии копировать эти новые конструкции. В одном случае было обнаружено, что модифицированный вариант ВИЧ-обратной транскриптазы способен к ПЦР-амплификации олигонуклеотида, содержащего пару оснований третьего типа. В 2012 году было продемонстрировано, что метод полимеразной эволюции и дизайна успешно привел к хранению и восстановлению генетической информации (менее чем 100 пар основ длиной) от шести альтернативных генетических полимеров, основанных на простых нуклеиновых кислотах, не встречающихся в природе [КсНК].

Разработка генетического кода

Одна из целей ксенобиологии – это переписать универсальный генетический код. Наиболее перспективным подходом для изменения кода является переназначение редко используемых или неиспользуемых кодонов. В идеальном случае, генетический код увеличивается на один кодон, тем самым освобождаясь от своей предыдущей функции и переключаясь на кодирование неканонической аминокислоты (нкАК) – («расширение кода»). Поскольку эти методы трудоемки в реализации, существует возможность применения более коротких путей («разработка кода»), например, у ауксотрофных к специфической аминокислоте бактерий, которые в эксперименте получают изоструктурные аналоги вместо канонических аминокислот. В этой ситуации, канонические аминокислотные остатки в нативных белках замещаются нкАК. Набор из канонических аминокислот может быть не только расширен, но также и уменьшен, например, до 19. Специфичность кодона может быть изменена при помощи переназначения пары транспортная РНК (тРНК)/аминоацил тРНК-синтетаза. Изменение кодона: пары тРНК синтетазы могут способствовать включению в белки неканонических аминокислот *in vivo*. В 2013 году Фаррен Айзекс и Джордж Черч из Гарвардского университета сообщили о замене всех 314 TAG стоп-кодонов генома *E. coli* на синонимичные кодоны TAA, тем самым продемонстрировав, что массовые замены могут быть произведены в штаммах высшего порядка с сохранением жизнеспособности штамма.

Ещё более радикальными изменениями в генетическом коде являются изменения триплетного кодона на квадриплетный и даже пентаплетный кодоны, произведенные в бесклеточных системах и в бактериальных клет-

ках. Наконец, неприродные пары оснований могут быть использованы для введения в белки новой аминокислоты.

Направленная эволюция

Замена ДНК на КсНК может быть также произведена другим путём, а именно путём изменения окружающей среды вместо генетических модулей. Так был создан штамм *E. coli*, ДНК которого состоит из стандартных А, С и G нуклеотидов, но также имеет синтетический аналог тимина 5-хлорурацил в соответствующих местах ДНК последовательности. Для роста этих клеток требуется введение извне в среду 5-хлорурацила, но в остальном они выглядят и ведут себя, как обычный штамм *E. coli*. Этот подход, таким образом, устанавливает два барьера для любого взаимодействия с другими бактериями, так как штамм является ауксотрофным для неприродного химического соединения и содержит форму ДНК, которая не может быть расшифрована другими организмами.

Биобезопасность

Ксенобиологические системы предназначены для придания ортогональности естественным биологическим системам. Гипотетический организм, который содержит КсНК, иные пары оснований и полимеразы, и имеет измененный генетический код, вряд ли будет в состоянии взаимодействовать с природными формами жизни на генетическом уровне. Таким образом, эти ксенобиологические организмы представляют собой генетический анклав, который не может обмениваться информацией с природными клетками.

Концепция «генетического брандмауэра» может преодолеть ряд ограничений предыдущих систем безопасности. Первые экспериментальные доказательства этой теоретической концепции были получены в 2013 году с созданием «геномно перекодированного организма» (ГПО). В этом организме все известные UAG стоп-кодона в *E. coli* были заменены на UAA кодоны, что позволило переназначить функцию трансляции кодону UAG. ГПО продемонстрировал повышенную устойчивость к бактериофагу T7, показывая таким образом, что альтернативные генетические коды действительно уменьшают генетическую совместимость. Этот ГПО, однако, по-прежнему очень похож на своего естественного «предка». Возможность переназначение функций большого числа триплетов делает возможным разрабатывать штаммы, которые сочетают КсНК, новые пары оснований, новые генетические коды и т. д., и которые не могут обмениваться никакой информацией с естественным биологическим миром. Эти эксперименты служат для развития биобезопасности (по аналогии с компьютерными системами) путем формирования «генетического брандмауэра».

ПРАКТИЧЕСКИЙ РАЗДЕЛ УМК «КСЕНОБИОЛОГИЯ»

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ПО ВЫПОЛНЕНИЮ ЛАБОРАТОРНЫХ ЗАНЯТИЙ

ЗАНЯТИЕ № 1

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

Методы: экспериментальный.

Время: 2 академических часа.

Учебные, воспитательные и развивающие цели:

- Изучить методику обнаружения 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.

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 рисунке 14.1, 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).

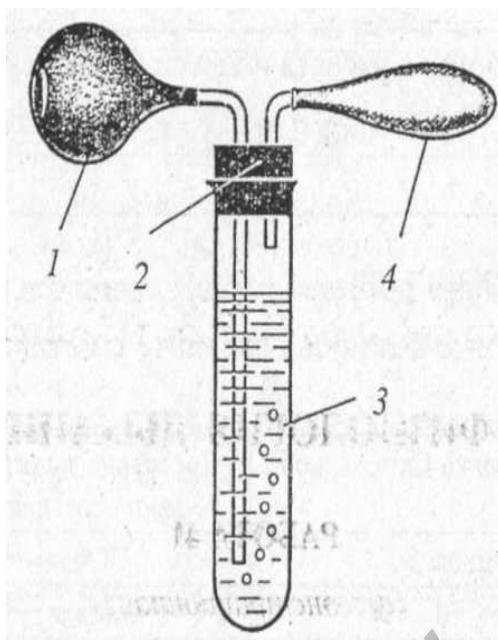


Рисунок 14.1 – Установка для пропускания табачного дыма через растворы: 1 – резиновая груша; 2 – пробка; 3 – длинная трубка; 4 – резиновый баллон

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.

ЗАНЯТИЕ № 2

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. Принцип действия гипобарокамеры.
2. Влияния гипобарокамеры на подготовку спортсменов различного профиля.
3. Особенности применения гипобарокамеры для адаптации к ксенобиотикам.
4. Влияния гипобарокамеры повышение неспецифической резистентности организма.
5. Понятие «уход за метаболизмом».
6. Метаболическая терапия посредством воздействия на организм биофизических факторов.

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 результа-

ты 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 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 № 3

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

Время: 2 академических часа.

Учебные, воспитательные и развивающие цели: 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.

Материальное оснащение: кусочки свежего и вареного мяса, 3%-ный раствор пероксида водорода, 3 химических стакана объемом по 100 мл, таблицы и презентации по теме занятия.

Вопросы для аудиторного контроля по теме занятия:

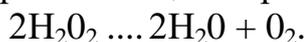
1. Ксенобиология как наука. Цели и задачи ксенобиологии.
2. Основные понятия и определения, история ксенобиологии и её роль в системе наук.
3. Основные проблемы ксенобиологии.
4. Ксенобиотики и их виды.
5. Связь ксенобиологии с другими науками. Объекты ксенобиологии.

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.

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

Форма отчетности. Опишите опыт в тетради.

ЗАНЯТИЕ № 4

Тема: Ксенобиотики в пище

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

Материальное оснащение: пивные дрожжи, сахар, крахмал, картофель, 10%-ный раствор трихлоруксусной кислоты, зеленое яблоко, семена пшеницы, бобы, кварцевый песок, раствор J_2 в КJ, 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); 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. Химические элементы как ксенобиотический фактор.
5. Подсластители как ксенобиотический фактор.
6. Биологические добавки как ксенобиотический фактор.
7. Пищевые добавки и их классификация.
8. Консерванты – антиоксиданты и антимикробные агенты.
9. Пищевые контаминанты
10. Пестициды в пище.

Лабораторная работа

Цель: обнаружение белка и гликогена в тканях организма.

Объект исследования: пищевые продукты с высоким содержанием органических веществ.

1. 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 наворонке 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 йода в КЛ. 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?

2. Качественные реакции на белки (ксантопротеиновая реакция).

Ход работы:

В пробирку поместите раствор яичного белка (белок одного куриного яйца, разведенный в 0,5 л 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 проделывают, как описано выше. Реакция будет отрицательной, так как желатина не содержит ароматических или циклических аминокислот. Иногда воз-

можно 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?

ЗАНЯТИЕ № 5

Тема: Воздействие ксенобиотиков на белки

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. Влияние ксенобиотиков на иммунитет.
3. Лечебно-профилактические мероприятия при агрессии ксенобиотиков.
4. Полезные ксенобиотики и их характеристика.
5. Основные механизмы регуляции метаболизма.

Лабораторная работа

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?

2. Действие желудочного сока на белки.

Цель: показать способность желудочного сока переваривать белки.

Объект исследования: желудочный сок.

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 1 мл 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 14.1 – Действие желудочного сока на белки

Номер пробирки	Содержимое пробирки	Температура, °C	Результаты
1	Белок + 1мл желудочного Сока	37	Содержимое стало прозрачным
2			
3			
4			

ЗАНЯТИЕ № 6

Тема: Вредное влияние алкоголя на процессы пищеварения

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. Метаболизм ксенобиотиков.
2. Освобождение из вводимой формы. Всасывание ксенобиотика.
3. Механизмы переноса веществ через мембраны.
4. Основные транспортные системы для переноса веществ в крови.
5. Влияние неблагоприятных условий среды и повреждающих факторов на плод.
6. Факторы, влияющие на концентрацию ксенобиотиков в организме.
7. Факторы, описываемые LADME-системой.

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.

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. 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.

2. Добавьте в каждую пробирку по 5 мл 20 % раствора HCl. Через 3 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. Для доказательства того, что в этой пробирке денатурация 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).

Форма отчетности. Опишите проделанные опыты в тетради.

ЗАНЯТИЕ № 7

Тема: Витамины как биотический фактор

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 (железосинеродистый 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. Минералы и тяжелые металлы.

3. Механическая очистка продуктов от ксенобиотиков.
4. Безопасность использования витаминов в качестве добавок к пище или компонентов лекарств
5. Безопасность использования минералов в качестве добавок к пище или компонентов лекарств.

Лабораторная работа

ВОДОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ

1. Открытие тиамин (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? По-

чему передозировка жирорастворимых витаминов может представлять опасность для жизни человека?

ЗАНЯТИЕ № 8

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.

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 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. Примеры слов: выбросы, стоки, ядохимикаты и т.д.

РАЗДЕЛ КОНТРОЛЯ ЗНАНИЙ УМК «КСЕНОБИОЛОГИЯ»

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Тема №1 Введение

1. Загрязняющим агентом окружающей среды может быть любое вещество, которое находится в составе:

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

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. В организм человека с пищей поступает:

- 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, исключение составляют витамины
- г) все лекарственные препараты, исключение – препараты группы «Антибиотики»

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

- а) этанол, никотин, морфин
- 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) физики, химии
- в) химии, медицины и биологии
- г) биологии

11. Основные группы агентов, которые ведут к развитию рака:

- а) бактерии, вирусы
- б) химические вещества, вирусы радиация
- в) радиация
- г) химические вещества, бактерии и радиация

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 среднестатистического 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 и 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 протяжении всего 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) молочные железы (у кормящих матерей)

23. Присобительная реакция, при которой биомишени становятся нечувствительности 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 (исключением являются средства заместительной терапии, ферменты и гормоны)
- 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) о загрязнении;
- в) о живых организмах;
- г) о чужеродных агентах

31. Ксенобиотик – это:

- а) вещество, присущее только живому организму;
- б) чуждое, чужеродное организму химическое вещество;
- в) вещество, которое предназначено для лечения заболеваний;
- г) вещество, которое губительно действует на чужеродный агент

32. Толерантность – это:

- а) чувствительность организма к чужеродным агентам;
- б) потеря чувствительности к какой-либо дозе ксенобиотика;
- в) ответ организма на разные воздействия;
- г) отравление организма

33. Ксенобиология включает...

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

34. Ксенобиохимия изучает...

- а) метаболизм ксенобиотиков
- б) как на организм воздействуют ксенобиотики
- 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) все ответы верны

Ответы к разделу «Введение»

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
г	б	б	а	б	а	б	в	а	в
11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
б	г	а	б	а	а	а	б	а	г
21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
а	в	а	в	г	а	в	а	а	а
31	32	33	34	35					
б	б	г	а	г					

Тема № 2
Обмен веществ с позиции ксенобиологии

1. Пути поступления, распространения, выведения и превращения чужеродных соединений в живом организме и механизмы вызываемых ими биологических реакций изучает:

- а) кибернетика
- б) ксенобиология
- в) биохимия
- г) биофизика

2. Кто развивал учение о биотиках:

- а) Мечников
- б) Венчиков
- в) Мишер
- г) Пастер

3. Активаторы ферментов – это вещества:

- а) формирующие активный центр фермента
- б) восстанавливающие SH-группы
- в) стабилизирующие нативную структуру белка-фермента
- г) формирующие активный центр фермента, восстанавливающие SH-группы, стабилизирующие нативную структуру белка-фермента

4. Ингибиторы ферментов – это:

- а) соединения, которые, взаимодействуя с ферментом, содействуют образованию фермент-субстратного комплекса. При этом снижается скорость реакции или она вообще прекращается
- б) соединения, стабилизирующие нативную структуру белка-фермента
- в) соединения, которые при взаимодействии с ферментом, препятствуют образованию фермент-субстратного комплекса, при этом понижается скорость реакции или прекращается вообще
- г) соединения, которые восстанавливают SH-группы

5. Ингибиторы делят на:

- а) специфические + неспецифические
- б) необратимые + обратимые
- в) неактивные + активные
- г) сложные + простые

6. Конкурентным ингибитором называется:

- а) молекула, похожая по своей структуре на молекулы субстрата настолько, что фермент различить их не может
- б) молекула, по своей структуре непохожая на молекулы субстрата, поэтому фермент может их различить
- в) снижает K_m реакции
- г) влияет на V_{max}

7. K_m – это:

- а) концентрация субстрата, при которой скорость реакции равна 1/3 максимальной скорости
- б) концентрация субстрата, при которой скорость реакции равна 1/2 максимальной скорости
- в) концентрация субстрата, при которой скорость реакции максимальна
- г) концентрация субстрата, при которой скорость реакции равна 1/4 максимальной скорости

8. Неконкурентный ингибитор – это:

- а) молекула, которая связывается с активным центром
- б) повышающая K_m
- в) молекула, которая связывается с неактивным центром фермента
- г) увеличивает величину максимальной скорости

9. Функции мембран:

- а) отделение клетки от окружающей среды
- б) играют центральную роль в системе межклеточного взаимодействия
- в) участие в превращении энергии
- г) а, б, в

10. Кто предложил «жидкостно-мозаичную» модель строения мембраны:

- а) Сингер и Никольсон
- б) А.И. Венчиков
- в) Луи Пастер
- г) Д.И. Ивановский

11. Антибиотики:

- а) активаторы синтеза белков, а так же нуклеиновых кислот
- б) ингибиторы синтеза белков + нуклеиновых кислот
- в) одни подавляют рост микробов, другие вызывают их гибель, а некоторые оказывают токсичное действие на другие живые клетки
- г) ингибиторы синтеза белков и нуклеиновых кислот. Одни подавляют рост микробов, другие вызывают их гибель, а некоторые оказывают токсичное действие на другие живые клетки

12. Опухолевая клетка характеризуется следующими особенностями:

- а) контролируемым ростом
- б) инвазивностью в соседние ткани, неконтролируемым ростом, метастазированием в другие отделы организма
- в) неспособностью к метастазированию в другие отделы организма
- г) инвазивностью в соседние ткани

13. Простая диффузия – это:

- а) транспорт веществ против градиента концентрации, который требует затраты энергии
- б) перенос небольших нейтральных молекул по градиенту концентрации без переносчиков и затраты энергии

в) перенос небольших нейтральных молекул по градиенту концентрации с переносчиком

г) перенос крупных молекул и частиц через клеточные мембраны

14. Облегченная диффузия – это:

а) транспорт веществ против градиента концентрации, который требует энергетических затрат

б) перенос небольших нейтральных молекул по градиенту концентрации без переносчиков и затраты энергии

в) перенос небольших нейтральных молекул по градиенту концентрации с переносчиком

г) перенос крупных молекул и частиц через клеточные мембраны

15. Активный транспорт – это:

а) транспорт веществ против градиента концентрации, требующий энергетических затрат.

б) перенос небольших нейтральных молекул по градиенту концентрации без переносчиков и без затрат энергии

в) перенос небольших нейтральных молекул по градиенту концентрации с переносчиком

г) перенос крупных молекул и частиц через клеточные мембраны

16. Везикулярный транспорт – это:

а) транспорт веществ против градиента концентрации, который требует энергетических затрат

б) перенос небольших нейтральных молекул по градиенту концентрации без переносчиков и затраты энергии

в) перенос небольших нейтральных молекул по градиенту концентрации с переносчиком

г) перенос крупных молекул и частиц через клеточные мембраны

17. Эндоцитоз делится на:

а) пиноцитоз, лейкоцитоз, фагоцитоз

б) фагоцитоз, пиноцитоз

в) лейкоцитоз, фагоцитоз

г) лейкоцитоз, пицитоз

18. Фагоцитоз – это:

а) процесс поглощения твердых частиц гранулоцитами и макрофагами

б) процесс поглощения жидкостей и растворенных веществ другими клетками

в) один из типов эндоцитоза

г) процесс поглощения твердых частиц гранулоцитами и макрофагами. Один из типов эндоцитоза

19. Пиноцитоз – это:

а) процесс поглощения твердых частиц гранулоцитами, а так же макрофагами

б) процесс поглощения жидкостей и растворенных компонентов другими клетками

- в) один из типов эндоцитоза
- г) процесс поглощения жидкостей и растворенных компонентов другими клетками. Является одним из типов эндоцитоза

20. Везикулы, состоящие из фосфолипидного бислоя называют:

- а) лизосомы
- б) липосомы
- в) липопротеиды
- г) протелипосомы

21. Везикулы с белковыми включениями называют:

- а) лизосомы
- б) липосомы
- в) липопротеиды
- г) протелипосомы

22. Функции липидной части мембраны:

- а) является растворителем для интегральных белков мембраны
- б) барьер проницаемости для полярных молекул
- в) обеспечивает текучесть и жидкость
- г) растворитель для интегральных белков мембраны; барьер проницаемости для полярных молекул; обеспечивает ее жидкость и текучесть

23. Укажите отличия просто и облегченной диффузий:

- а) облегченная имеет большую скорость переноса
- б) простая диффузия преобладает над облегченной в обмене веществ
- в) способность к насыщению в клетке
- г) облегченная имеет большую скорость переноса и способность к насыщению в клетке

24. В₅ (РР) – это витамин:

- а) необходимый для синтеза ТПФ
- б) необходимый для синтеза HS-КоА
- в) необходимый для синтеза НАД
- г) необходимый для синтеза ФАД

25. Общий путь катаболизма включает:

- а) окисление пирувата в ацетил-КоА. Окисление ацетил-КоА в цикле трикарбоновых кислот. Выделение и аккумуляция энергии при дегидрировании метаболитов общего пути катаболизма в митохондриальных цепях переноса электронов
- б) гликолиз; окисление пирувата в ацетил-КоА. Окисление ацетил-КоА в цикле трикарбоновых кислот
- в) превращение полимеров в мономеры, окисление ацетил-КоА; выделение и аккумуляция энергии при дегидрировании метаболитов общего пути катаболизма в митохондриальных цепях переноса электронов
- г) превращение полимеров в мономеры, гликолиз, окисление ацетил-КоА в цикле трикарбоновых кислот

26. Пероксидазы – это:

- а) ферменты, которые осуществляют перенос одного атома водорода на молекулу кислорода.
- б) ферменты, осуществляющие перенос двух атомов водорода на молекулу кислорода.
- в) ферменты, осуществляющие перенос трех атомов водорода на молекулу кислорода.
- г) ферменты, которые осуществляют перенос четырех атомов водорода на молекулу кислорода

27. Ферменты, катализирующие включение атома или молекулы кислорода в субстрат окисления, – это:

- а) пероксидазы.
- б) оксигеназы.
- в) монооксигеназы.
- г) диоксигеназы

28. Сколько существует способов переноса веществ через мембрану:

- а) 3
- б) 6
- в) 4
- г) 2

29. Выведение ксенобиотика или его метаболитов из организма называется:

- а) элиминация.
- б) метаболизм.
- в) всасывание.
- г) распределение

30. Выберите физиологические факторы влияющие на метаболизм ксенобиотиков:

- а) питание, возраст, пол
- б) возраст, пол, биологические ритмы
- в) биологические ритмы, возраст, пол и питание.
- г) биологические ритмы, возраст, питание

31. Какой учёный в 1962 году писал, что главенствующий принцип современной лечебной медицины основан на использовании агентов, являющихся по своей природе чужеродными началами для организма:

- а) Н.И. Лунин
- б) А.И. Венчиков
- в) Н.А. Сошестввенский
- г) Л.Х. Гаркави

32. При недостатке цинка у свеклы наблюдается такое заболевание, как:

- а) «гниль сердечка»
- в) «пятнистый хлороз»
- б) «белая почка»

г) «болезнь обработки»

33. Какие элементы формируют активный центр фермента:

а) Co^{2+}

б) Fe^{2+}

в) Fe^{3+}

г) Co^{2+} , Ca^{2+} , Fe^{2+}

34. При каком ингибировании происходит непрерывная модификация молекул фермента, в результате чего фермент частично или полностью теряет свою активность:

а) необратимом ингибировании

б) обратимом ингибировании

в) временном ингибировании

г) все ответы не верны

35. Отметьте основные свойства, которыми обладают все мембраны:

а) состоят из липидов и белков в соотношении от 1:4 до 4:1

б) это плоская структура толщиной в 3-4 молекулы. Образует сплошную перегородку

в) липиды мембран – небольшие молекулы, имеющие гидрофобные и гидрофильные группы. Состоят из липидов и белков в соотношении от 1:4 до 4:1

г) представляют собой ковалентные надмолекулярные структуры

36. Перенос небольших нейтральных молекул по градиенту концентрации без затраты энергии, не требующий переносчиков – это:

а) простая диффузия

б) облегчённая диффузия

в) активный транспорт

г) верного ответа нет

37. Центральное место в энергетическом обмене организма занимает цикл:

а) $\text{ATP} \leftrightarrow \text{AMP} + \text{P}_n$

б) $\text{AMP} \leftrightarrow \text{ATP} + \text{PP}_n$

в) $\text{ATP} \leftrightarrow \text{ADP} + \text{P}_n$

г) $\text{ATP} \leftrightarrow \text{ADP} + \text{P}_{nn}$

38. Энергия окисления, достаточная для образования молекулы АТФ, выделяется в ЦПЭ в следующих стадиях:

а) НАД – ФМН (НАДН-дегидрогеназа), цит а – $\frac{1}{2} \text{O}_2$ (цитохром с-оксидаза), цит б – цит с (QH_2 – цитохром с-редуктаза)

б) цит а – цит б (QH_2 – цитохром с-редуктаза)

в) цит а – $\frac{1}{2} \text{O}_2$ (цитохром с-оксидаза)

г) цит б – цит с (QH_2 – цитохром с-редуктаза)

39. Пируват образуется из:

а) глицерина, углеводов, лактата

б) гликогенных аминокислот, лактата

в) углеводов, гликогенных аминокислот, лактата, глицерина

г) глицерина, гликогенных аминокислот, углеводов

40. Ацетил-КоА занимает центральное место в общем пути катаболизма и образуется в митохондриях:

а) при окислительном декарбоксилировании пирувата

б) из кетогенных аминокислот, при окислительном декарбоксилировании пирувата, при β -окислении жирных кислот

в) при α -окислении жирных кислот

г) при β -окислении жирных кислот

41. Какой витамин необходим для синтеза HS-КоА:

а) В₁

б) В₂

в) В₃

г) В₅

42. Ферменты, осуществляющие перенос двух атомов водорода на молекулу кислорода, называются:

а) пероксидазы

б) каталаза

в) монооксигеназы

г) диоксигеназы

43. Метаболизм ксенобиотиков является предметом изучения:

а) ксенофизиология

б) ксенобиология

в) ксенохимия

г) ксенофизика

44. Ферментативное разрушение ксенобиотиков осуществляется главным образом в:

а) печени

б) селезенке

в) желудке

г) почках

45. Основные группы агентов, которые ведут к развитию рака:

а) бактерии и вирусы

б) химические вещества, радиация, вирусы

в) радиация и химические вещества

г) химические вещества, радиация и бактерии

46. В состав мембран входят:

а) белки и углеводы

б) липиды и углеводы

в) моносахариды и полисахариды

г) белки и липиды

47. Из ниже предложенных выберите ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот и белков:

а) ксенобиотики

- б) биомишени
- в) агенты
- г) антибиотики

48. Антибиотик, который связывается с ДНК-зависимой РНК-полимеразой и блокирует синтез мРНК, а также используется при лечении туберкулеза (на уровне транскрипции) – это:

- а) тетрациклин
- б) рифампицин
- в) актиномицин Д
- г) эритромицин

49. Ксенобиотиками являются:

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

50. Толерантность, возникающая после однократного действия ксенобиотика, называется:

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

51. Гомеостаз – это

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

52. Какими путями, по мнению А. И. Венчикова, могут действовать ксенобиотика на больной организм:

- а) путем возбуждения систем
- б) путем угнетения их
- в) путем прекращения жизнедеятельности патогенных микроорганизмов
- г) все ответы верны

53. При недостатке йода в организме человека развивается:

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

54. К биотикам относятся:

- а) витамины
- б) макроэлементы
- в) микроэлементы в малой дозе
- г) все ответы верны

55. Витамины открыл:

- а) Венчиков
- б) Лунин
- в) Мечников
- г) ни один из перечисленных

56. Сколько витаминов выполняют функцию кофакторов ферментов общего пути катаболизма:

- а) 12;
- б) 5;
- в) 7;
- г) 10

57. С помощью чего АТФ, образованная в результате окислительного фосфорилирования, обменивается на внутимитохондриальную АДФ:

- а) антигенов;
- б) транслоказ;
- в) фосфотаз;
- г) белков

58. Что из нижеперечисленного нельзя отнести к ксенобиотикам:

- а) антибиотики
- б) гормоны и ферменты
- в) консерванты
- г) никотин

Ответы к разделу «Обмен веществ с позиции ксенобиологии»

№	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Ответ	б	б	г	в	а	а	б	в	г	а	г	б	б	в
№	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Ответ	а	б	б	г	г	б	г	г	г	в	а	б	б	в
№	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42
Ответ	а	в	б	в	г	а	в	а	в	а	в	б	в	а
№	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56
Ответ	в	а	б	г	г	б	б	б	б	г	б	г	б	в
№	57	58												
Ответ	б	б												

Тема № 3

Краткая эколого-токсикологическая характеристика основных типов химических загрязнений биосферы

- 1. Это количество веществ в биосфере, содержит синтетическое происхождение:**
 - а) 5%
 - б) 60%
 - в) 90%
 - г) 70%
- 2. Что из нижеперечисленного не относится к веществам, вызывающих глобальное химическое загрязнение:**
 - а) тяжелые металлы
 - б) газообразные вещества
 - в) удобрения и биогенные элементы
 - г) минеральные соли
- 3. Углеродосодержащие вещества, образующиеся в результате вулканической деятельности и окисления метана в атмосфере:**
 - а) CO_2
 - б) CO
 - в) CO_3
 - г) CH_4
- 4. Содержание оксида азота в табачном дыме составляет:**
 - а) 98- 135 мг/м^3
 - б) 100-150 мг/м^3
 - в) 50-80 мг/м^3
 - г) 200-230 мг/м^3
- 5. Наиболее опасным проявлением острого отравления оксидами азота является:**
 - а) смертельный исход
 - б) отек легких
 - в) нарушение координации
 - г) опухоль мозга
- 6. Токсичным металлом не является:**
 - а) ртуть
 - б) цинк
 - в) свинец
 - г) магний
- 7. Какой металл характеризуется выраженной нефротоксичностью при попадании в организм с питьевой водой:**
 - а) кадмий
 - б) хром
 - в) литий
 - г) ртуть

8. Ежегодно в атмосферу выбрасывается около миллиона тонн его соединений, основной его источник этилированный бензин:

- а) кадмий
- б) азот
- в) свинец
- г) фосфор

9. Вещество, вызывающее у людей летальный исход в количестве 75-300 мг в сутки:

- а) натрий
- б) ртуть
- в) аммиак
- г) хром

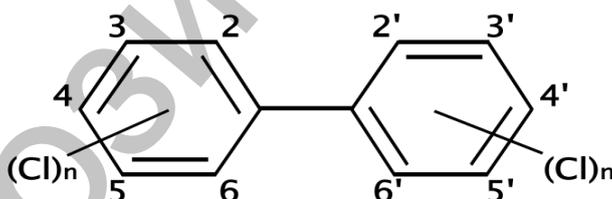
10. Вещество, относящиеся к хлорорганическим пестицидам, вызывает у людей судороги при попадании внутрь 0,2 мг/кг:

- а) эндрин
- б) токсофен
- в) хлор
- г) аргинин

11. Какое вещество связывается с гемоглобином крови человека в довольно устойчивое соединение:

- а) Cl_2
- б) CO
- в) SO_2
- г) CO_2

12. Группа соединений, имеющих следующую структуру, называются:



- а) полихлорбифенилы
- б) полихлориды
- в) фенилхлориды
- г) бихлорфенил

13. Какое количество химических соединений в настоящее время содержится в биосфере?

- а) более 10 млн
- б) около 2 млн
- в) более 7 млн
- г) 300-500 тыс

14. Какой токсичный металл получают заядлые курильщики с табачным дымом:

- а) свинец
- б) хром
- в) кадмий
- г) цинк

15. Какое количество свинца, попавшего в дыхательные пути, оседает в легких:

- а) 50%
- б) 10%
- в) 35%
- г) 95%

16. При отравлении каким веществом, а особенно ее органическими соединениями, отчетливо выражены симптомы поражений нервной системы (парезы, параличи, нарушения зрения и слуха):

- а) азот
- б) ртуть
- в) свинец
- г) аммиак

17. Какие из удобрений считаются наиболее токсичными:

- а) фосфорные
- б) азотные
- в) калийные
- г) микроудобрения

18. Глобальное загрязнение этими веществами складывается из эмиссии в атмосферу (вследствие испарения и сгорания), загрязнений наземных экосистем и морской воды:

- а) органические удобрения
- б) нефть и нефтепродукты
- в) радионуклиды
- г) биогенные элементы

19. Какова степень летальности при отравлении хлорофосом:

- а) 80-90%
- б) 20-30%
- в) 60-70%
- г) 10-15%

20. Какие вещества оказывают повреждающие действие на мембрану, снижают скорость АТФ-зависимого транспорта Ca^{2+} в микросомах печени крыс:

- а) ХОП
- б) ФОП
- в) CO_2
- г) гербициды

21. К действию какого вещества водные организмы обладают высокой чувствительностью, а содержание его в воде 0,001- 0,3 мг/л приводит к их гибели:

- а) углекислый газ
- б) свинец
- в) кадмий
- г) азот

22. Эпидемическая вспышка в Японии летом 1968 года привела к развитию болезни, названной болезнью Юнга. В каком продукте содержащиеся ПХБ (полихлорбифенилы) вызвали заболевание:

- а) рис
- б) фрукты
- в) рисовое масло
- г) картофель

23. Повышение содержания какого вещества в атмосфере происходит, за счет сжигания ископаемого топлива вырубки лесов и окисления органического вещества почвы:

- а) SO_2
- б) CO_2
- в) CO
- г) NO_2

24. 1 тонна нефти образует пленку на воде расстоянием:

- а) $5км^2$
- б) $12км^2$
- в) $30км^2$
- г) $1км^2$

25. Основные факторы, которые привели к серьезным экологическим проблемам:

- а) демографический взрыв
- б) рост промышленного производства
- в) демографический взрыв и рост промышленного производства
- г) правильного ответа нет

26. Типы веществ, вызывающие глобальное загрязнение атмосферы:

- а) химические растворы
- б) тяжелые металлы
- в) радионуклиды
- г) тяжелые металлы и радионуклиды

27. Токсический газ, который может связываться с гемоглобином крови:

- а) CO
- б) SO_2
- в) O_2
- г) CO_2

28. Какие организмы препятствуют накоплению CO в атмосфере:

- а) человек
- б) растения, водоросли
- в) микроорганизмы
- г) растения, водоросли и микроорганизмы

29. Диоксиды, которые образуются в ходе естественно протекающих природных процессов:

- а) CO₂, S₂
- б) NO₂, SO₂
- в) CO₂, NO₂
- г) правильного ответа нет

30. Наиболее острое проявление отравления оксидами азота:

- а) отек легких
- б) бронхит
- в) пневмосклероз
- г) кашель

31. Биохимические эффекты диоксида азота на организм проявляются:

- а) уменьшением насыщения крови кислородом
- б) быстрым снижением содержания глутатиона в тканях легких и печени
- в) усиленным желчеотделением
- г) усиленным отделением желудочного сока

32. Самое большое количество ртути поступает в биосферу:

- а) при сжигании угля
- б) при сжигании горючих жидкостей
- в) при переработке минералов и руд
- г) в результате выветривания

33. Какие металлы являются наиболее токсичными:

- а) ртуть, свинец, хром
- б) цинк, титан
- в) натрий, кальций
- г) правильного ответа нет

34. К действию какого металла водные организмы обладают высокой чувствительностью:

- а) ртуть
- б) кадмий
- в) свинец
- г) хром

35. Основной источник свинца:

- а) этилированный бензин
- б) разряды атмосферного электричества
- в) жизнедеятельность микроорганизмов
- г) нет правильного ответа

36. Выведение свинца из организма человека на 70% осуществляется:

- а) пищеварительным трактом
- б) потовыми железами
- в) почками
- г) молочными железами

37. Применение, каких удобрений приводит к повышенному содержанию нитратов в пище:

- а) калийных
- б) азотных
- в) фосфорных
- г) все ответы верны

38. Какое органическое вещество разлагается на поверхности воды с образованием тонкой пленки:

- а) пестициды
- б) ПХБ
- в) ПАВ
- г) нефть

39. Какие вещества используются как средство защиты сельскохозяйственных растений от сорняков, насекомых, грибов:

- а) пестициды
- б) ПХБ
- в) ПАВ
- г) нефть

40. Какое органическое вещество характеризуется 20-30% степенью летальности при бытовом отравлении:

- а) ФОП
- б) ХОП
- в) ПХБ
- г) нет правильного ответа

41. Чем обусловлено промышленное использование ПХБ:

- а) химической инертностью
- б) негорючестью
- в) высокой диэлектрической постоянной
- г) все ответы верны

42. С чем связано загрязнение атмосферы ПХБ:

- а) с испарением
- б) с растворением в воде
- в) с испарением и с растворением в воде
- г) со сжиганием отходов на свалках

43. Какие свойства позволяют поверхностно-активным веществам переноситься водными массами:

- а) амфифильность
- б) гидрофобность

в) амфифильность и гидрофобность

г) правильного ответа нет

44. Содержание диоксида азота в табачном дыме составляет:

а) 150 – 226 мг/м³

б) 98 – 135 мг/м³

в) 160 – 500 мг/м³

г) 40 – 140 мг/м³

45. Каким образом чаще всего высокотоксичные металлы попадают в окружающую среду:

а) в результате промышленных сбросов плохо очищенных сточных вод в водоемы

б) при использовании пестицидов, в состав которых они входят

в) в результате промышленных сбросов плохо очищенных сточных вод в водоемы и при использовании пестицидов, в состав которых они входят

г) правильного ответа нет

Ответы к разделу: «Краткая эколого-токсикологическая характеристика основных типов химических загрязнений биосферы»

№	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ответ	в	г	б	а	б	г	а	в	б
№	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Ответ	а	б	а	в	а	в	б	б	б
№	19	20	21	22	23	24	25	26	27
Ответ	б	б	в	в	б	б	в	г	а
№	28	29	30	31	32	33	34	35	36
Ответ	г	б	а	б	в	а	б	а	в
№	37	38	39	40	41	42	43	44	45
Ответ	б	г	а	а	г	г	а	а	в

Тема № 4
Метаболизм ксенобиотиков

1. Какой способ играет важнейшую роль в регуляции метаболизма конечными продуктами и реже первичными продуктами?

- а) изменение активности ферментов
- б) изменение количества фермента
- в) изменение проницаемости мембран
- г) изменение электрохимического потенциала

2. Способ регуляции метаболизма через изменение проницаемости мембраны не включает процесс:

- а) изменение скоростей потоков метаболитов
- б) компартментализация метаболических процессов
- в) индукции или репрессии генов
- г) передача нервных импульсов

3. От чего не зависит активность ферментов:

- а) его количества
- б) доступности и химического строения субстрата
- в) условий протекания ферментативной реакции
- г) компартментализации цитоплазмы

4. Ферменты, присутствующие в клетке в относительно постоянном количестве, называются:

- а) конститутивными
- б) коферментами
- в) индуцибельными
- г) адаптивными

5. Ферменты, количество которых резко изменяется в зависимости от метаболической ситуации, называются:

- а) конститутивными
- б) коферментами
- в) индуцибельными
- г) лобильными

6. Эти ферменты и их изоформы чувствительны к протеолизу:

- а) конститутивные
- б) коферменты
- в) индуцибельные
- г) лобильные

7. Прижизненная функция химической защиты организма это:

- а) изменение электрохимического потенциала
- б) метаболизм ксенобиотиков
- в) реакции анаболизма
- г) реакции катоболизма

8. Раздел ксенобиологии, включающий совокупность биохимических знаний и методов:

- а) ксенобиофизика
- б) ксенофизиология
- в) молекулярная ксенобиология
- г) ксеноэкология

9. Граница между биогенными препаратами и ксенобиотиками условна, потому что:

- а) их конечные эффекты реализуются на уровне биохимических процессов
- б) они синтезируются сходным образом
- в) они имеют общие механизмы элиминации
- г) они выступают в роли ингибиторов ферментов

10. Ксенобиотики в норме в организме человека:

- а) отсутствуют
- б) присутствуют постоянно
- в) находятся в следовых количествах
- г) отсутствуют или находятся в следовых количествах

11. Все лекарственные средства делятся на:

- а) синтезированные и чужеродные
- б) биогенные и ксенобиотики
- в) чужеродные и ксенобиотики
- г) биогенные и природные

12. К биогенным лекарственным средствам относятся:

- а) аминокислоты, гексозы, жирные кислоты, витамины, гормоны, биорегуляторы
- б) аминокислоты, гексозы, стрептомицин
- в) витамины, гормоны, анальгетики, биорегуляторы
- г) аминокислоты, транквилизаторы, жирные кислоты, витамины, гормоны, биорегуляторы

13. На сколько групп подразделяются природные препараты?

- а) на 6
- б) на 3
- в) на 5
- г) на 8

14. Препараты, приготовленные гомеопатическим путем из органов, продуктов метаболизма, микроорганизмов:

- а) нозоды
- б) катализаторы
- в) тканевые вытяжки
- г) гомеопатические препараты

15. «Потенцированные аллопатические» препараты не включают:

- а) АТФ
- б) витамины
- в) антибиотики

г) убихиноны

16. Использование каких методов обеспечивает стандартизацию лекарств и контроль качества на этапах производства и хранения:

- а) химических
- б) физических
- в) биохимических
- г) физико-химических

17. На основе специфического взаимодействия, каких макромолекул создан метод радиоиммунного анализа:

- а) белков
- б) нуклеиновых кислот
- в) углеводов
- г) фосфолипидов

18. Как называются эффекты химических препаратов, вызывающие развитие врожденных уродств у плода:

- а) иммунные
- б) тератогенные
- в) противовоспалительные
- г) спазмирующие

19. Период органогенеза у плода происходит в промежутке от ___ до ___ дней:

- а) 2 – 4
- б) 18 – 55
- в) 56 – 100
- г) 14 – 28

20. К категории D относятся препараты:

- а) безопасные
- б) абсолютно противопоказанные в период беременности
- в) безопасные в малых дозировках
- г) противопоказанные в период беременности

21. Процесс переноса ксенобиотика в кровяное русло –

- а) диффузия
- б) распределение
- в) эндоцитоз
- г) всасывание

22. Способ поступления ксенобиотиков в организм через пищеварительный тракт называется –

- а) внутрисосудистый
- б) парэнтеральный
- в) активный
- г) энтеральный

23. Поступление ксенобиотика из крови в другие компартменты – это:

- а) всасывание
- б) распределение

- в) метаболизм
- г) элиминация

24. 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

25. Какой анализ используется для определения природных лекарственных веществ и ксенобиотиков:

- а) методы сухой химии
- б) иммуноферментный анализ
- в) генно-инженерный анализ
- г) спектрофотометрический метод

26. Количественная оценка присутствия ксенобиотика - лекарства в организме – это:

- а) фармакокинетика
- б) фармакодинамика
- в) фармакохимия
- г) фармакостатика

27. 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

28. 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

29. Для стандартизации и контроля качества ксенобиотиков – лекарств используют:

- а) физические методы
- б) химические методы
- в) биохимические методы
- г) все ответы верны

30. Перенос малых молекул из клетки в кровь через заполненные молекулами воды поры в мембране – это:

- а) активный транспорт
- б) конвекционный транспорт
- в) пассивный транспорт
- г) облегчённая диффузия

31. Каким методом всасываются через кожу липофильные вещества:

- а) простой диффузией
- б) пассивный транспорт
- в) активный транспорт
- г) облегчённая диффузия

32. Специфический барьер организма, который могут преодолеть вещества с молекулярной массой менее 1000 Да:

- а) гематоэнцефалический
- б) вакуолярный
- в) плацентарный
- г) гидрофильный

33. Специфические транспортёры для переноса веществ в крови:

- а) глобулины
- б) альбумины
- в) гистамины
- г) витамины

34. Основные системы метаболизма ксенобиотиков, где происходит 3 типа ферментативных реакций, расположены в:

- а) ядре
- б) лизосомах
- в) рибосомах
- г) ЭПС

35. 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

36. Неспецифическими транспортёрами для переноса веществ в крови являются:

- а) глобулины
- б) гистамины
- в) альбумины
- г) витамины

37. Тканевое дыхание, протекающее в митохондриях и не сопровождающееся образованием макроэргов:

- а) дыхательный контроль
- б) окислительное фосфорилирование
- в) нефосфорилирующее окисление
- г) везикулярный транспорт

38. При поступлении в организм малых количеств тяжёлых металлов отравление:

- а) развивается быстро с ярко выраженными симптомами
- б) развивается медленно без заметных симптомов

- в) не развивается
- г) развивается быстро без заметных симптомов

39. Окислительные системы, не связанные с запасанием энергии, локализируются:

- а) на цитоплазматической стороне мембран
- б) на поверхности интегральных белков
- в) на поверхности периферических белков
- г) по всему объему клетки

40. Регуляция скорости переноса электронов по дыхательной цепи отношением АТФ/АДФ – :

- а) дыхательный контроль
- б) окислительное фосфолирование
- в) нефосфолирующее окисление
- г) везикулярный транспорт

41. Сдерживание процессов свободнорадикального окисления:

- а) везикулярный транспорт
- б) антиоксидантная защита
- в) ферментативный транспорт
- г) неферментативный транспорт

42. Везикулы, состоящие из фосфолипидного бислоя:

- а) протеолипосомы
- б) липосомы
- в) мембрана
- г) цитоскаркас

43. Первый этап взаимодействия организма с ксенобиотиком:

- а) облегченная диффузия
- б) простая диффузия
- в) трансмембранный перенос
- г) активный транспорт

44. Перенос внутрь клетки:

- а) экзоцитоз
- б) эндоцитоз
- в) котранспорт
- г) пиноцитоз

45. Вещества, включающиеся во внеклеточный матрикс:

- а) антигены
- б) коллаген
- в) инсулин
- г) паратгормон

46. Для водорастворимых веществ характерна:

- а) облегченная диффузия
- б) простая диффузия
- в) трансмембранный перенос
- г) активный транспорт

47. Переносчик глюкозы обеспечивает транспорт глюкозы в:

- а) цитозоль
- б) цитоплазму
- в) митохондрии
- г) внеклеточную среду

48. Моноксигеназы катализируют по схеме:

- а) $R-CH_3+O_2=R-CH_2OH+O$
- б) $R-CH_3+O=R-CH_2OH+O$
- в) $R+O_2=RO_2$
- г) $R+O=RO$

49. Диоксигеназы катализируют по схеме:

- а) $R-CH_3+O_2=R-CH_2OH+O$
- б) $R-CH_3+O=R-CH_2OH+O$
- в) $R+O_2=RO_2$
- г) $R+O=RO$

50. Полное восстановление кислорода до воды требует присоединения:

- а) 4 электронов
- б) 6 электронов
- в) 2 электронов
- г) 1 электронов

51. Максимальная смертность наблюдается от:

- а) сердечно - сосудистых заболеваний
- б) новообразования
- в) СПИД
- г) цирроз печени

52. Объект изучения фармакологии и биологической химии:

- а) чужеродные тела
- б) молекулярные процессы
- в) метаболизм и его регуляция
- г) лечебная медицина

53. Растворимые соли меди относятся к:

- а) тяжелым металлам
- б) сильным цитоплазматическим ядам
- в) тионным ядам
- г) канцерогенам

54. Обратимые неконкурентные ингибиторы:

- а) понижают V_{max}
- б) повышают V_{max}
- в) понижают K_m
- г) повышают K_m

55. Вещества, входящие во внеклеточную среду как сигнальные молекулы:

- а) инсулин
- б) коллаген

в) антигены

г) эктоферменты

56. Обеспечивает перенос крупных молекул и частиц через клеточную мембрану:

а) везикулярный транспорт

б) антиоксидантная защита

в) ферментативный транспорт

г) неферментативный транспорт

57. Катализирует реакцию карбоксилирования пирувата с образованием ЩУК:

а) биотин

б) пируват

в) В₆

г) кетогенные аминокислоты

58. Субстратами цепей переноса электронов являются:

а) АДФ

б) АТФ

в) ЛАКТАТ

г) метаболиты общего пути катаболизма

59. Ферменты, катализирующие включение атома или молекулы кислорода в субстрат окисления:

а) оксигеназы

б) пероксигеназы

в) диоксигеназы

г) монооксигеназы

60. Неферментативная защита включает:

а) супероксиддисмутазу

б) ВНА

в) ВНТ

г) комплексоны, связывающие металлы

61. Молекула или ее часть, имеющая неспаренный электрон на молекулярной или на внешней атомной орбите:

а) окислители

б) восстановители

в) свободные радикалы

г) ферменты

62. Прижизненная функция химической защиты организма:

а) анаболизм

б) метаболизм

в) изменение активности ферментов

г) катаболизм

63. Активность фермента зависит от:

а) количества, доступности и химического строения субстрата катализируемой реакции

- б) условий протекания ферментативной реакции в клетке (рН, t° и др.)
- в) наличия эффекторов, которыми часто являются ксенобиотики
- г) все ответы верны

64. Ферменты, количество которых резко изменяется в зависимости от метаболической ситуации, называются:

- а) адаптивными
- б) конститутивными
- в) стабильными
- г) нестабильными

65. Изменение скоростей потоков метаболитов, газов в клетку и из клетки; компартментализация метаболических процессов, изменение электрохимического потенциала – это изменения:

- а) изменение количества фермента
- б) изменение проницаемости мембран
- в) изменение активности ферментов
- г) изменение цитоплазматических структур

66. Совокупность биохимических знаний и методов, используемых для решения задач общей ксенобиологии и фармакологии – это:

- а) генетическая ксенобиология
- б) молекулярная ксенобиология
- в) физиологическая ксенобиология
- г) биохимическая ксенобиология

67. Широкое распространение получило использование свойства специфического взаимодействия белков в системах:

- а) фермент-субстрат; лекарство - рецептор; антиген – антитело
- б) фермент-субстрат; лекарство – рецептор; фермент-антиген
- в) фермент- рецептор; лекарство - рецептор; антиген – антитело
- г) фермент- рецептор; лекарство – рецептор

68. Лекарство аминоптерин вызывает последствия для плода:

- а) аденокарцинома влагалища, дефекты шейки матки, пениса, гипотрофия яичек
- б) множественные аномалии, постнатальная задержка развития плода, аномалии черепно-лицевого отдела, смерть плода
- в) глухота
- г) спонтанные аборт, симптомы раздражения ЦНС

69. Иод 131 вызывает последствия для плода:

- а) кретинизм, гипотиреоз
- б) маскулинизация женского плода
- в) аденокарцинома влагалища, дефекты шейки матки, пениса, гипотрофия яичек
- г) маскулинизация женского плода, увеличение клитора, пояснично-крестцовое сращение

70. Литий вызывает последствия для плода:

- а) гипотермия, гипотония, раздвоение и аномалии конечностей
- б) дисколорация зубов, гипоплазия зубной эмали

- в) врожденные заболевания сердца, зоб, гипотония, неонатальный цианоз
- г) неонатальное кровотечение, внутричерепное кровотечение у недоношенных, стойкая гипертензия легочной артерии

71. К антидепрессантам относят:

- а) диазепам
- б) стрептомицин
- в) аспирин
- г) варфарин

72. Метимазол вызывает последствия для плода:

- а) зоб, изъязвление срединного отдела волосистой части головы
- б) частые пороки развития, гипогликемия
- в) стеноз легких, полидактилия, лицевой дисморфогенез
- г) аборты, дефекты черепно-лицевого отдела

73. Высокие дозы облучения > 250 Rn/ч приводят к:

- а) задержке развития щитовидной железы
- б) микроцефалии, умственной отсталости, задержке роста
- в) лейкозы
- г) алкогольный синдром, дефицит роста

74. Основные способы поступления ксенобиотиков в организм:

- а) энтеральный
- б) парэнтеральный
- в) через кожу и слизистые
- г) все ответы верны

75. Элиминация – это:

- а) процесс биотрансформации поступившей молекулы ксенобиотика в один или более метаболитов
- б) процесс переноса ксенобиотика (лекарства) в кровеносное русло
- в) выведение ксенобиотика или его метаболитов из организма
- г) это количественная оценка присутствия ксенобиотика-лекарства в организме

76. Хинин вызывает последствия для плода:

- а) задержка психического развития, врожденная глаукома, аномалии мочеполовой системы, смерть плода
- б) кретинизм, гипотиреоз
- в) дефекты конечностей, аномалии сердца, почек и желудочно-кишечного тракта
- г) аденокарцинома влагалища, дефекты шейки матки, пениса

77. К антикоагулянтам относят:

- а) аспирин
- б) фенobarбитал
- в) варфарин
- г) фенитоин

78. Фармакокинетика – это:

- а) это количественная оценка присутствия ксенобиотика - лекарства в организме
- б) процесс переноса ксенобиотика (лекарства) в кровеносное русло
- в) изменение кол-ва ферментов в клетке, изменение проницаемости мембран
- г) нет правильного ответа

79. Лекарственные средства, по степени риска для плода, классифицируются на категории:

- а) А,В,С
- б) А,В,D,X
- в) А,В,С,D,X
- г) А,В,X

80. Категория лекарственных средств, абсолютно противопоказанные в период беременности:

- а) X
- б) А
- в) С
- г) В

81. К тератогенным агентам относятся:

- а) высокие и низкие дозы облучения, радиоактивный йод
- б) алкоголь и наркотические препараты
- в) лекарственные вещества
- г) все ответы верны

82. Способ введения препаратов, при котором нет этапа всасывания:

- а) экстраваккулярный
- б) пероральный
- в) интраваскулярный
- г) подкожный

83. Процесс биотрансформации, поступившей молекулы ксенобиотика в один или более метаболитов:

- а) распределение
- б) элиминация
- в) метаболизм
- г) освобождение

84. Связанные с белками вещества:

- а) не проходят через мембраны и гистогематические барьеры
- б) не участвуют в фармакологических эффектах
- в) не подвергаются химическим превращениям
- г) все ответы верны

85. Два основных пути выведения ксенобиотика:

- а) с мочой через почки и с желчью через печень
- б) с потом через кожу и с мочой через почки
- в) с воздухом через лёгкие и с потом через кожу

г) с потом через кожу и с желчью через печень

86. Ксенобиотики выводятся из организма:

а) неизменённом виде

б) в комплексе с биомолекулами и в виде метаболитов

в) в виде конъюгатов

г) все ответы верны

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

а) возраст, пол, стресс

б) пол, циркадные ритмы, химические вещества

в) возраст, пол, циркадные ритмы

г) пол, циркадные ритмы, стресс

88. Основные механизмы регуляции метаболизма:

а) изменение активности ферментов

б) изменение количества фермента

в) изменение проницаемости мембран

г) все ответы верны

Ответы к разделу: «Метаболизм ксенобиотиков»

№	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ответ	а	в	г	а	в	в	б	в	а	г
№	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Ответ	б	а	в	а	г	в	а	б	б	г
№	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Ответ	г	г	б	б	б	а	г	а	г	б
№	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
Ответ	а	в	а	г	а	в	в	б	а	а
№	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
Ответ	б	б	в	б	б	а	а	а	в	а
№	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
Ответ	а	в	б	а	а	а	а	г	а	г
№	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
Ответ	в	б	г	а	б	б	а	б	а	в
№	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
Ответ	а	а	б	г	в	а	в	а	в	а
№	81	82	83	84	85	86	87	88		
Ответ	г	в	в	г	а	г	в	г		

Тема № 5

Природные ксенобиотики и их влияние на здоровье человека

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) все ответы правильны

4. Какое название носит яд, вырабатываемый растениями:

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

5. Всех ядовитых животных можно разделить на:

- а) безусловно-ядовитые
- б) условно-ядовитые
- в) активно-ядовитые
- г) первично-ядовитые и вторично-ядовитые

6. Основными компонентами животных ядов являются:

- а) полипептиды
- б) протеины
- в) ферменты
- г) все ответы правильны

7. Наиболее токсичным животным ядом является:

- а) тетродоксин
- б) инсулин
- в) антикоагулянт
- г) спирт

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) яды растительного происхождения

г) современные синтетические пищевые вещества

10. У какого насекомого имеется вооруженный ядовитый аппарат в виде яйцеклада:

а) наездники

б) пчелы

в) осы

г) все ответы правильны

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) все ответы правильны

13. К местным проявлениям аллергической реакции относятся:

а) головокружение

б) сердцебиение

в) воспаление и отек

г) все ответы правильны

14. К общим проявлениям аллергической реакции относятся:

а) повышение температуры, АД

б) головная боль

в) головокружение

г) все ответы правильны

15. Один из основных патологических синдромов при остром отравлении ядами растений – это:

а) токсический гастроэнтерит

б) токсический цирроз печени

в) острый инфаркт миокарда

г) диурез

16. В каких отделах или частях 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) все ответы правильны

18. Что необходимо применить при отравлении грибами:

- а) оставить человека в покое
- б) промывание желудка и применить соленые слабительные
- в) клизма
- г) все ответы правильны

19. В результате жизнедеятельности бактерий образуется:

- а) витамины
- б) ферменты
- в) микроэлементы
- г) токсины

20. Орган, в котором происходит нейтрализация ядов:

- а) печень
- б) почки
- в) головной мозг
- г) селезенка

21. Наиболее значимыми представителями вирусов в жизнедеятельности клеток являются:

- а) гликогены
- б) онкогены
- в) гистоны
- г) прогены

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

Ответы к разделу: «Природные ксенобиотики и их влияние на здоровье человека»

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
б	в	г	в	г	г	а	б	а	г
11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
в	г	в	г	а	а	а	б	г	а
21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
б	в	в	б	в	а	в	а	в	г
31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
г	а	а	в	б	г	а	а	а	а
41									
а									

Тема № 6
Механизмы транспорта ксенобиотиков
через биологические мембраны

1. Выделяют следующие формы прохождения ксенобиотиков через мембраны:

- а) простая диффузия, облегченная диффузия
- б) простая диффузия, сложная диффузия
- в) сложная диффузия, облегченная диффузия
- г) простая диффузия

2. Пассивный перенос – это:

- а) движение вещества по градиенту электрохимического потенциала без затраты энергии
- б) движение вещества против градиента электрохимического потенциала без затраты энергии
- в) движение по градиенту электрохимического потенциала с затратой энергии
- г) движение вещества против градиента электрохимического потенциала с затратой энергии

3. Биологические мембраны представляют собой мозаичную структуру, состоящую из:

- а) липидов, структурных белков, углеводов
- б) липидов, структурных белков, белков-ферментов
- в) аминокислот
- г) белков

4. Облегченная диффузия проходит:

- а) по градиенту концентрации с затратой энергии и относится к пассивному транспорту
- б) против градиента концентрации без затраты энергии и относится к активному транспорту
- в) против градиента концентрации с затратой энергии и относится к активному транспорту
- г) по градиенту концентрации без затраты энергии и относится к пассивному транспорту

5. За счет чего приводится в действие вторичный активный транспорт:

- а) за счет энергии, запасенной в градиенте веществ
- б) путем прямого гидролиза АТФ
- в) при помощи редокс-цепи
- г) путем непрямого гидролиза АТФ

6. Активный перенос происходит:

- а) без затраты энергии и идет против градиента электрохимического потенциала
- б) с затратой энергии и идет против градиента электрохимического потенциала
- в) с затратой энергии и идет по градиенту электрохимического потенциала
- г) без затраты энергии и идет по градиенту электрохимического потенциала

7. Что такое инвагинация?

- а) впячивание или выпячивание
- б) обрастание
- в) вселение
- г) деление

8. Инсулин высвобождается при:

- а) эндоцитозе
- б) пиноцитозе
- в) экзоцитозе
- г) фагоцитозе

9. Основное вещество цитоплазмы:

- а) цитозоль
- б) белки
- в) сахар
- г) крахмал

10. Индуцируемое химическими агентами движение цитоплазмы называется:

- а) канальцевая реабсорбция
- б) фагоцитоз
- в) хемодинез
- г) эндоцитоз

11. Основные пути поступления токсичных ксенобиотиков в организм человека проходят через:

- а) органы дыхания и кожу, пищеварительный тракт
- б) печень
- в) почки
- г) кожа

12. Через что поступают ксенобиотики, находящиеся в газо- и паробразном состоянии, в виде аэрозолей и пыли:

- а) слизистую оболочку дыхательных путей
- б) печень
- в) кожу

г) почки

13. Через что проникают липофильные вещества, находящиеся в жидком или газообразном состоянии, при непосредственном контакте:

- а) через кожу
- б) через слизистую оболочку
- в) через пищеварительный тракт
- г) через почки и печень

14. Основной путь удаления из организма ксенобиотиков и продуктов их биотрансформации:

- а) почечная экскреция
- б) легочная экскреция
- в) экскреция ксенобиотиков печенью
- г) кожная экскреция

15. Через что происходит поступление чужеродных веществ в растение:

- а) через корни и листья
- б) через почки
- в) через стебель
- г) через корни

16. Активный процесс, осуществляемый с помощью ферментных систем мембранного транспорта преимущественно в проксимальных участках канальцев нефрона:

- а) канальцевая реабсорбция
- б) канальцевая секреция
- в) инвагинация
- г) хемодиназ

17. Процесс обратного всасывания метаболитов и ксенобиотиков в канальцах нефрона:

- а) канальцевая реабсорбция
- б) канальцевая секреция
- в) хемодиназ
- г) инвагинация

18. Поступление органических ксенобиотиков в корни из водных растворов происходит в:

- а) 3 фазы
- б) 4 фазы
- в) 2 фазы
- г) 1 фазу

19. Какие ксенобиотики уменьшают проницаемость эритроцитарной мембраны для Na:

- а) хлорпромазин, этанол
- б) флоридзин
- в) оубаин
- г) инитрофенол

20. Какой ксенобиотик ингибирует биосинтез белков, участвующих в транспорте:

- а) оубаин
- б) циклогексамид
- в) флордзин
- г) динитрофенол

21. Цитохалозин В:

- а) реагирует с SH-группами
- б) ингибирует поглощение O_2 на 60%
- в) вызывает разборку микрофиламентов
- г) разобщает транспорт электронов

22. Процесс переноса веществ через мембраны с помощью переносчика описывается в рамках кинетики:

- а) Михаэлиса – Ментена
- б) Боумана
- в) Фрея – Висслинга
- г) Д.Миллера

23. При какой экскреции из организма удаляются преимущественно летучие и газообразные ксенобиотики:

- а) почечная экскреция
- б) легочная экскреция
- в) экскреция ксенобиотиков печенью
- г) экскреция через кожный покров

24. Электрогенный активный транспорт и электронейтральный транспорт относятся к:

- а) первичному активному транспорту
- б) вторичному активному транспорту
- в) пассивному транспорту
- г) простой диффузии

25. Цитозоль содержит систему:

- а) макрофиламентов
- б) микрофиламентов
- в) ферментов

г) липопротеидов

26. Выберите правильное утверждение:

а) апоптоз – это активный, генетически контролируемый процесс, необходимый для удаления поврежденных, стареющих и патологических клеток в организме

б) апоптоз – это активный процесс, необходимый для замены молодых клеток в организме

в) апоптоз – это активный процесс, необходимый для удаления неповрежденных, стареющих клеток в организме

г) апоптоз – это процесс случайной гибели патологических клеток

27. Выведение ксенобиотика или его метаболитов из организма – это:

а) элиминация

б) метаболизм

в) всасывание

г) распределение

Ответы к разделу: «Механизмы транспорта ксенобиотиков через биологические мембраны»

№	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ответ	а	а	б	г	а	б	а	в	а	в
№	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Ответ	а	а	а	а	а	б	а	в	а	б
№	21	22	23	24	25	26	27			
Ответ	в	а	б	а	б	а	а			

Тема № 7
Гормоноподобные ксенобиотики

1. Гормоноподобные ксенобиотики (ГПК) можно отнести к:

- а) фенолам
- б) спиртам
- в) кетонам
- г) сложным эфирам

2. У ряда ГПК имеется структурное сходство с:

- а) витаминами
- б) половыми стероидами
- в) ферментами
- г) протеогликанами

3. Эстрогенными свойствами обладают гормоноподобные соединения:

- а) бактериального происхождения
- б) растительного происхождения
- в) спиртов
- г) инсулина

4. Ксеноэстрагены – это:

- а) ГПК способные связываться с рецепторами к половым стероидам (с эстрогенными рецепторами)
- б) синтетические аналоги Е2 диэтилстильбэстрова (ДЭС)
- в) гормоноподобные соединения растительного происхождения
- г) эстрогенные рецепторы

5. ГПК могут проявлять как стимулирующее, так и блокирующее действие. Это зависит от:

- а) гормоноподобной активности
- б) структуры ГПК
- в) природы ГПК
- г) от конформационных изменений комплекса лиганд-рецептор

6. Трихлорметафос вызывает:

- а) гиперплазии коры надпочечников
- б) активацию трибутилина
- в) патологию сперматогенеза у быков
- г) все ответы верны

7. Явление феминизации самцов птиц вызвано действием:

- а) трибутилин
- б) метоксихлора
- в) диоксина
- г) б и в

8. Повышенное содержание в организме млекопитающих ПХБ, ДДТ, мирекса, бензиперина привело к:

- а) гиперплазии коры надпочечников
- б) явлению истинного гермафродитизма
- в) явлению феминизации самцов
- г) а и б

9. Добавление какого фунгицида привело к гибели большого количества брюхоногих:

- а) фитоэстрогены
- б) куместрол
- в) метоксихлор
- г) трибутилин

10. В зависимости от свойств агента, изменения в репродуктивной системе рыб имели следующие характеристики:

- а) замедленное созревание органов размножения
- б) уменьшение размеров гонад
- в) явление гермофродитизма по типу формирования «овотестис»
- г) все ответы верны

11. Резкое сокращение численности осетровых в Каспии связывают с высоким содержанием в тканях:

- а) экстрадиола
- б) глюкокорпикоидов
- в) гексахлорана
- г) все ответы верны

12. На снижение половой активности земноводных влияет снижение содержания:

- а) гонадотропин – рилизинг – гормона
- б) контикотропина
- в) инсулина
- г) витамина Е

13. Демискулинизация – это:

- а) значительное изменение половых органов
- б) нарушение сперматогенеза
- в) двукратное содержание в крови тестостерона и увеличение концентрации эстрадиола
- г) все ответы верны

14. Механизм демаскулинизации заключается в:

- а) блокирующем андрогенные рецепторы действия дихлордифенилэтано
- б) снижении содержания гонадотропии – рилизинг – гормона
- в) частоте хетчинга (вылупления) зародышей рептилий
- г) воздействии на ткани «малых» доз токсиканта

15. Развитие крипторхизма связано:

- а) с увеличением в крови эмбриона веществ с эстрогеноподобным действием
- б) гиперплазией коры надпочечников
- в) а и б
- г) нет правильного ответа

Ответы к разделу «Гормоноподобные ксенобиотики»:

№	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ответ	а	б	б	а	г	в	г	г	г	г
№	11	12	13	14	15					
Ответ	в	а	г	а	а					

Тема № 8
Алиментарная ксенобиология

1. При длительном хранении спиртовых настоек на косточковых фруктах в раствор переходит сильный яд:

- а) афлотоксин
- б) α -амантин
- в) солонин
- г) синильная кислота

2. Какие жирорастворимые витамины переносятся методом везикулярного трансмембранного транспорта:

- а) а, е
- б) д, е
- в) а, к, д, е
- г) ф, с

3. Витамины открыл:

- а) Венчиков
- б) Лунин
- в) Мечников
- г) ни один из перечисленных

4. Согласно системе цифровой кодификации пищевых добавок, Е 200 – Е 300 – это:

- а) запасные индексы
- б) консерванты
- в) антиокислители
- г) эмульгаторы

5. Согласно системе цифровой кодификации пищевых добавок Е 300 – Е 400 – это:

- а) запасные индексы
- б) консерванты
- в) антиокислители
- г) эмульгаторы

6. Согласно системе цифровой кодификации пищевых добавок, Е 1000 – это:

- а) запасные индексы
- б) консерванты
- в) антиокислители
- г) эмульгаторы

7. При избыточном поступлении какого элемента возникают нарушения органов пищеварительного тракта и гепатобилиарной системы?

- а) Si

- б) Se
- в) Mn
- г) Zn

8. Какое заболевание развивается у людей, долго употребляющих относительно большое количество нитритов?

- а) метгемоглобинемия
- б) ишемия
- в) цирроз печени
- г) троифлебит

9. Хроническое воздействие низких доз кадмия ведет к поражению:

- а) почек
- б) печени
- в) легких
- г) ЖКТ

10. Период полужизни кадмия составляет:

- а) 30 лет
- б) 40 лет
- в) 10 лет
- г) 80 лет

11. Какое заболевание, описанное в 1995 г. в Японии, было связано с промышленным загрязнением воды и пищи кадмием?

- а) ох-ох
- б) ух-ух
- в) ой-ой
- г) ай-ай

12. Какое количество нитрозо-соединений ежедневно получает человек с питьевой водой?

- а) 0,001 мкг
- б) 0,01 мкг
- в) 0,01 кг
- г) 0,1 мкг

13. В каком году был введен автоматизированный мониторинг пестицидов?

- а) 1989
- б) 1981
- в) 1969
- г) 1986

14. Вещества, ведущие к изменению функций щитовидной железы:

- а) аминитрилы
- б) аллергены
- в) гонтогены

г) оксалаты

15. В течении 1989-1990 гг. в США отмечали резкое увеличение встречаемости заболевания:

- а) СЭМ
- б) БСТ
- в) ТХДД
- г) ВНА

16. Появление генетических модификаций продуктов питания связано с развитием каких технологий, как:

- а) рекомбинантных ДНК
- б) рекомбинантных РНК
- в) GLP
- г) GCP

17. К природным регуляторам роста относят:

- а) индол
- б) пиридазин
- в) гибберелин
- г) пирардол

18. К синтетическим регуляторам роста относят:

- а) гибберелин
- б) ауксин
- в) индол
- г) цитокинин

19. Какие организмы получают энергию двумя способами:

- а) дрожжи
- б) плесневые грибы
- в) шляпочные грибы
- г) E. Coli

20. Что поражается при заболевании Вильсона-Коновалова?

- а) совместное поражение печени и мозжечка
- б) совместное поражение печени и ядер гипоталамуса
- в) совместное поражение легких и ЖКТ
- г) совместное поражение верхних дыхательных путей и почек

21. Ниацин в высоких дозах (граммы) используется для снижения:

- а) уровня холестерина в крови
- б) АД
- в) ЧСС
- г) чувствительности к аллергенам

22. Пищевые добавки – это:

- а) нарушение нормальных процессов образования E
- б) непрямые добавки к пище

в) природные или синтетические химические вещества, добавляемые к пище

г) алкалоиды

23. Человек является:

а) афототрофом

б) миксотрофом

в) сапротрофом

г) гетеротрофом

24. Уровень содержания мышьяка в пище может составлять:

а) 50 нг/г

в) 0,25 мг/кг

б) 0,4-1,0 мг/кг

г) 25 мг/кг

25. Водорастворимые компоненты поступают в:

а) печеночную портальную систему и в печень

б) почки

в) только в печень

г) лимфатические сосуды

26. Жирорастворимые вещества поступают в:

а) лимфатические сосуды и затем в кровь

б) печеночную портальную систему и в печень

в) только в лимфатические сосуды

г) не поступают вообще

27. Антиалиментарные факторы питания – это:

а) вещества природного происхождения, которые входят в состав продуктов питания являются чужеродными

б) вещества химической природы, которые входят в состав продуктов питания

в) синтезированные вещества, которые входят в состав лекарственных препаратов

г) нет правильного ответа

28. К антиалиментарным факторам питания относятся:

а) ингибиторы пищеварительных ферментов

б) цианогенные гликозиды

в) биогенные амины

г) все ответы верны

29. Заплесневелые продукты нельзя употреблять в пищу, так как:

а) плесень выделяет токсины (афлатоксины, охратоксины и др.), которые переходят в толщу продукта

б) плесень не съедобна

в) плесень содержит синильную кислоту

г) все ответы верны

30. Антиоксиданты подавляют:

а) развитие изменений цвета

б) рост дрожжей

в) рост микроорганизмов

г) изменение физико-химических свойств продуктов питания

31. Соланин образуется при:

а) при хранении картофеля в темноте

б) при гниении картофеля

в) не в картофеле

г) при хранении картофеля на свету

32. Соланин придаёт картофелю:

а) красный цвет

б) синий цвет

в) зелёный цвет

г) обесцвечивает картофель

33. Бумага газет, упаковок, журналов может содержать:

а) свинец и кадмий

б) ртуть

в) железо

г) цинк

34. Пищевые волокна способствуют:

а) выведению из организма вредных продуктов обмена, солей тяжелых металлов

б) всасыванию питательных веществ

в) образованию язвы желудка

г) выведению из организма полезных продуктов обмена

35. Контаминанты поступаю в пищу из:

а) других продуктов питания

б) материала упаковки

в) металлической посуды

г) окружающей среды

36. К контаминантам относятся:

а) ртуть, мышьяк

б) железо, фосфор

в) селен, кадмий

г) ртуть, мышьяк, кадмий

37. Из природных источников возможно получение:

а) основных компонентов пищи

б) веществ, способных изменять функционирование органов и тканей

в) веществ, являющихся ядами для потребителя пищи

г) все ответы верны

38. Пищевые добавки бывают:

а) природные или синтетические

б) простые и сложные

в) красители и консервант

г) опасные и неопасные

39. Прямые пищевые добавки включают:

а) вещества, которые вводятся в пищу в процессе ее приготовления для придания ей определенных характеристик

б) ядовитые вещества

в) вещества, присутствующие в продуктах изначально

г) все ответы верны

40. К прямым пищевым добавкам относятся:

а) антиоксиданты, консерванты, витамины, ароматизаторы, красители, эмульгаторы, стабилизаторы, закислители и др

б) грязь

в) свинец

г) диоксины

41. Наличие пищевой добавки по решению стран Европейского союза должно указываться:

а) на крышке банки

б) на шве пакета

в) на этикетке

г) не указывается вообще

42. К природным красителям относят:

а) кармин

б) цикламат

в) метилсалицилат

г) аспартам

43. К непрямым пищевым загрязнителям относят:

а) афлатоксины, пиридоксин

б) пестициды, стабилизаторы

в) диоксины, пиридоксин

г) афлатоксины, диоксины

44. Непрямые пищевые добавки включают:

а) антиоксиданты, консерванты, витамины, минералы др.

б) все химические вещества

в) все природные вещества

г) вещества, вошедшие в состав пищи непреднамеренно (например, при контакте пищи с технологическим оборудованием или упаковочным материалом)

45. Сколько групп пищевых загрязнителей рассматриваются чаще всего:

- а) две
- б) четыре
- в) три
- г) все ответы верны

46. Безопасность использования витаминов и минералов в качестве добавок к пище или компонентов лекарств зависит:

- а) от цитотоксичности химического вещества
- б) химической формы вещества
- в) общего суточного потребления
- г) от цитотоксичности химического вещества, химической формы вещества, общего суточного потребления

47. Витамин Е относительно безопасен при ежедневном приеме в дозе:

- а) до 400 мг/сутки
- б) 100 мг/сутки
- в) 4.5 мг/сутки
- г) 250 мг/сутки

48. Сахарин в ... раз слаще, чем сахароза:

- а) 300-500
- б) 100-200
- в) 500-600
- г) 300

49. Что не характерно для консервантов?

- а) антимикробные агенты не подавляют развитие изменения цвета, питательной ценности
- б) антиоксиданты подавляют перекисное окисление липидов
- в) антимикробные агенты подавляют рост микроорганизмов, дрожжей
- г) антимикробные агенты, изменяющие физико-химические свойства продуктов питания

50. Вещества, относящиеся к антиалиментарным факторам питания, которые при ферментативном или кислотном гидролизе выделяют синильную кислоту называются:

- а) афлатоксины
- б) лектины
- в) цианогенные гликозиды
- г) цианины

51. Гликопротеины, относящиеся к антиалиментарным факторам питания, которые изменяют проницаемость мембран:

- а) лектины
- б) антиоксиданты

- в) токоферолы
- г) антивитамины

52. Вещества, содержащиеся в плесени:

- а) афлатоксины
- б) алкалоиды
- в) пиридоксины
- г) нитрозамины

53. Выберите правильный вариант ответа. К прямым пищевым добавкам относятся:

- а) афлатоксины, пестициды, диоксины, свинец
- б) антиоксиданты, консерванты, витамины, минералы, ароматизаторы, эмульгаторы, стабилизаторы
- в) консерванты, эмульгаторы, витамины, пестициды, нитраты, оксалаты, аспартам
- г) пестициды, диоксины, цинк, пиридоксин

54. Выберите правильный вариант ответа. К непрямым пищевым добавкам относятся:

- а) афлатоксины, пестициды, диоксины, свинец
- б) антиоксиданты, консерванты, витамины, минералы, ароматизаторы, эмульгаторы, стабилизаторы
- в) консерванты, эмульгаторы, витамины, пестициды, нитраты, оксалаты, аспартам
- г) пестициды, диоксины, цинк, пиридоксин

55. Придает окраску пище:

- а) медь
- б) железо
- в) пиридоксин
- г) цинк

56. Вещества, токсичные в любой дозировке, для которых не существует норм ПДК, называются:

- а) оксалатами
- б) диоксинами
- в) аллергенами
- г) гоитрогенами

57. Какое вещество в высоких дозах используется для снижения уровня холестерина в крови:

- а) пиридоксин
- б) ниацин
- в) селен
- г) витамин Е

58. Какие побочные эффекты наблюдаются при применении никотиновой кислоты:

- а) слабость
- б) головная боль
- в) анемия
- г) покраснение кожных покровов

59. Дефицит какого химического элемента является причиной развития таких заболеваний как анемия, диабет, гепатит, инфаркт миокарда, инсульт:

- а) медь
- б) железо
- в) цинк
- г) селен

60. Выберите ксенобиотики, используемые для улучшения органолептических и физико-химических свойств пищи:

- а) сахарин, цикламат, минералы, тяжелые металлы, пестициды
- б) антиоксиданты, консерванты, витамины, минералы, ароматизаторы, эмульгаторы, стабилизаторы
- в) цикламат, сахарин, аспартам, консерванты, пищевые красители
- г) консерванты, эмульгаторы, витамины, пестициды, нитраты, оксалаты, аспартам

61. Какое поступление пестицидов является наиболее опасным и скрытым:

- а) через воздух
- б) воду
- в) пищу
- г) при прямом контакте

62. Ксенобиотик, применение которого было запрещено из-за возможного побочного эффекта – развития рака мочевого пузыря:

- а) сахарин
- б) аспартам
- в) цикламат
- г) ниацин

63. Ксенобиотик, применение которого противопоказано больным фенилкетонурией:

- а) сахарин
- б) аспартам
- в) цикламат
- г) ниацин

64. Какие компоненты включают в себя консерванты:

- а) антиоксиданты и антимикробные агенты

- б) токсичные субстанции и сульфиты
- в) гербициды и родентициды
- г) нитрозамины и антиоксиданты

65. Какие соединения относят к антимикробным агентам:

- а) токоферолы и этоксиквин
- б) нитриты и сульфиты
- в) пальмитиновый эфир аскорбиновой кислоты
- г) нитраты и нитрозамины

66. Выберите правильный вариант ответа: к тяжелым металлам относятся:

- а) медь, железо, цинк
- б) свинец, ртуть, кадмий
- в) свинец, углерод, ртуть
- г) азот, железо, цинк

67. Хроническое воздействие низких доз какого металла ведет к поражению почек:

- а) кадмия
- б) селена
- в) серы
- г) ртути

68. На какие группы по химическому строению делятся пестициды:

- а) фунгициды, гербициды, инсектициды, родентициды
- б) нитраты, нитриты, нитрозамины
- в) органохлорины, органофосфаты, пиретрины, карбаматы
- г) сульфиты, органофосфаты, гербициды, амины

69. На какие группы по воздействию делятся пестициды:

- а) фунгициды, гербициды, инсектициды, родентициды
- б) нитраты, нитриты, нитрозамины
- в) органохлорины, органофосфаты, пиретрины, карбаматы
- г) сульфиты, органофосфаты, гербициды, амины

70. Какими факторами определяется избирательная токсичность пестицидов:

- а) фармакокинетикой и фармакодинамикой
- б) резистентностью и лабильностью
- в) органогенностью и нейротоксичностью
- г) токсикокинетикой и токсикодинамикой

71. Какие природные токсины ведут к изменению функции щитовидной железы:

- а) аминонитрилы
- б) гоитрогены
- в) оксалаты
- г) фитаты

72. При хроническом поступлении каких токсинов возможно образование камней в мочевыводящих путях:

- а) аминонитрилы
- б) гоитрогены
- в) оксалаты
- г) фитаты

73. Какие природные токсины приводят к дефициту цинка:

- а) аминонитрилы
- б) гоитрогены
- в) оксалаты
- г) фитаты

74. Заплесневелые продукты выделяют:

- а) витамины
- б) афлотоксины
- в) белки
- г) углеводы

75. Согласно классификации стран Европейского союза E100-E182 обозначают:

- а) консерванты
- б) стабилизаторы консистенции
- в) разрыхлители
- г) красители

76. Для обёртывания пищевых продуктов, не используйте:

- а) полиэтиленовые пакеты
- б) пищевую плёнку
- в) бумагу газет
- г) фольгу

77. Из природных источников пищи в организм поступают:

- а) химикаты
- б) пищевые красители
- в) белки
- г) регуляторы кислотности

78. К антиоксидантным пищевым добавкам относят:

- а) аскорбиновую кислоту и токоферолы
- б) минералы
- в) эмульгаторы
- г) все ответы верны

79. Цикломат используется как:

- а) лекарство
- б) подсластитель
- в) яд

г) комплекс витаминов

80. Источники пищевых волокон:

а) хлеб, молочные продукты, овощи

б) хлеб, овощи, фрукты

в) молочные продукты, рыба, хлеб

г) яйца, хлеб, фрукты

81. Основной пищевой продукт содержащий мышьяк:

а) зелень

б) рыба

в) молочные продукты

г) фруктовые соки

82. Токсичность нитритов зависит от:

а) дозы поступившей в организм

б) активности метгемоглобинредуктазы

в) иммунитета

г) наследственности

83. Согласно классификации стран Европейского союза E400 и далее обозначают:

а) стабилизаторы консистенции

б) регуляторы кислотности

в) антиокислители

г) разрыхлители

84. Пестициды по отношению к живому организму являются:

а) веществами повышающими жизнедеятельность организма

б) веществами, ускоряющими ферментативные процессы

в) витаминами

г) токсинами

85. Эмбриональные ткани чувствительны к:

а) витаминам

б) пестицидам

в) лекарствам

г) натуральным сокам

86. Согласно классификации стран Европейского союза E500 и далее обозначают:

а) красители

б) глазирующие агенты

в) регуляторы кислотности

г) запасные индексы

87. Какие вещества, находящиеся в природных пищевых продуктах, оказывают вредное воздействие на человека:

а) клетчатка

- б) растительные фенолы
- в) целлюлоза
- г) гормоны

88. Согласно классификации стран Европейского союза E600 и далее обозначают:

- а) усилители вкуса и аромата
- б) красители
- в) глазирующие агенты
- г) стабилизаторы консистенции

89. В каких продуктах содержатся оксалаты:

- а) мясо
- б) птица
- в) рыба
- г) овощи

90. Какое из утверждений НЕ верно:

- а) токсичные вещества могут проявиться при неправильном хранении продуктов. (Так, при длительном хранении спиртовых настоек на косточковых фруктах в раствор переходит сильный яд – синильная кислота)
- б) степень экстракции меди и свинца продуктами зависит от степени износа посуды. После длительного срока эксплуатации эффективность защитного слоя олова, покрывающего медь, уменьшается
- в) при комнатной температуре и наличии нитратов токсичность олова понижается
- г) пищевые волокна выводят из организма соли тяжелых металлов

91. Растворимость алюминия и его проницаемость в пищу возрастает в среде:

- а) щелочной или кислой
- б) только в кислой
- в) только в щелочной
- г) рН среды не оказывает воздействия

92. Согласно классификации стран Европейского союза E900 и далее обозначают:

- а) консерванты
- б) глазирующие агенты
- в) регуляторы кислотности
- г) разрыхлители

93. Растительные белки, которые могут вызывать агглютинацию эритроцитов, называют:

- а) лектины
- б) амилонитрилы
- в) аллергены

г) гонтогены

94. Первичными источниками минералов для человека и животных являются:

- а) грибы
- б) пищевые добавки
- в) растительные пищевые продукты
- г) окружающая среда

95. Сахарин может способствовать образованию:

- а) мутагенных действий
- б) внутренних кровотечений
- в) экспериментальных опухолей
- г) астмы

96. Ежедневный приём кадмия не должен превышать:

- а) 0,25-0,6мг
- б) 2,5-6,0мг
- в) 25-60мг
- г) 250-600мг

97. Переход олова в пищу из консервных банок увеличивается при наличии:

- а) нитратов
- б) сульфитов
- в) фосфатов
- г) сульфидов

98. Пищевые добавки добавляются к пище:

- а) для урбанизации общества
- б) с целью оптимизации её приготовления
- в) для получения её основных компонентов
- г) чтобы изменить функционирование органов и тканей

99. Красители:

- а) E1000
- б) E100-E192
- в) E500 и далее
- г) E300 и далее

100. К какой группе принадлежит добавка E1000 –

- а) эмульгаторы
- б) красители
- в) усилители вкуса и аромата
- г) антиокислители

101. Допустимая суточная доза (ДСД) измеряется в

- а) мг/кг
- б) мг/сут

- в) мг/час
- г) мг/кг массы тела

102. Безопасность использования витаминов и минералов в качестве добавок к пище или компонентов лекарств не зависит:

- а) от их химической формы
- б) от их общего суточного потребления
- в) от их физических свойств
- г) от цитотоксичности химического вещества

103. Витамин, который используется в пище как натриент и как антиоксидант в липидной фазе:

- а) витамин А
- б) витамин Е
- в) витамин С
- г) витамин В₆

104. Используется для уровня снижения холестерина в крови:

- а) ниацин
- б) медь
- в) железо
- г) селен

105. Ксенобиотик, который в 300-500 раз слаще сахарозы. Не накапливается в тканях, не подвергается метаболизму и выводится из организма в неизменном виде:

- а) аспартам
- б) цикломат
- в) сахарин
- г) сунет

106. Не являются подсластителями:

- а) цикломаты
- б) консерванты
- в) аспартамы
- г) споларины

107. При его гидролизе получают фенилаланин и аспарагиновая кислота – это:

- а) сорбит
- б) сунет
- в) изомальтит
- г) аспартам

108. К природным красителям не относят:

- а) метилсалицилат
- б) кармин
- в) шафран
- г) турмерик

109. Нутриенты, которые не придают окраску пищевым продуктам:

- а) санекта
- б) каротины
- в) рибофлавин
- г) хлорофиллы

110. Включают антиоксиданты и антимиикробные агенты:

- а) консерванты
- б) пищевые красители
- в) аспартам
- г) цикломат

111. Подавляют развитие изменений цвета, питательной ценности и формы продуктов:

- а) антимиикробные агенты
- б) ароматизаторы
- в) антиоксиданты
- г) подсластители

Ответы к разделу «Алиментарная ксенобиология»

№	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Ответ	г	а	б	б	в	г	б	а	а	а	в	б	г	в
№	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Ответ	а	а	в	в	а	б	а	в	г	в	а	а	а	г
№	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42
Ответ	а	а	г	в	а	а	г	г	г	а	а	а	в	а
№	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56
Ответ	г	г	в	г	а	а	а	в	а	а	б	а	б	б
№	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
Ответ	б	г	г	в	в	в	б	а	б	б	а	в	а	г
№	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84
Ответ	б	в	г	б	г	в	в	а	б	б	б	б	а	г
№	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98
Ответ	б	в	б	а	г	в	а	б	а	в	в	в	а	б
№	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	
Ответ	б	а	г	в	б	а	в	б	г	а	а	а	в	

ЗАДАНИЯ ДЛЯ ТРЕХУРОВНЕВОЙ КОНТРОЛИРУЕМОЙ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ

по дисциплине «Ксенобиология» для студентов
4 курса факультета химико-биологических и географических наук,
ДФО и ЗФО, специальности: «Биоэкология» и «Биология (НПД)»

1. Уровень сложности – низкий. Форма – реферативное задание.

Реферат – сжатое устное сообщение или письменное изложение научной работы, содержания прочитанной книги и т.п.; доклад на какую-либо тему, основанный на обзоре литературных и других источников.

Реферирование – это анализ опубликованной работы по заданной теме, то есть изложение чужих опубликованных мыслей с указанием на первоисточник и обязательно с собственной оценкой изложенного материала. Для написания реферата может быть источником любое произведение по заданной теме, а также работы в Интернете.

Реферат может быть результатом Вашей собственной исследовательской работы обучающихся, а также возможным восполнением пробелов в обучении по определенной теме учебной дисциплины или модуля. Часть реферата, а именно тестовая обычно состоит из введения, основной части и заключения.

Кратко аргументирована актуальность выбранной темы реферата, раскрываются поставленные цели и задачи, которые Вы собираетесь решить в ходе своего исследования и все это отражается во введении.

Подробно раскрыть содержание вопроса или вопросов темы нужно в основной части. Основная часть реферата по исследовательской работе состоит из двух частей:

- реферативная часть – показывает состояние области, в которой происходит исследование, список литературы, прочитанной по данной теме, выводы;
- исследовательская часть – рассказывает о проведении собственного исследования.

Краткое изложение полученных результатов исследования и сделанные выводы должны быть в заключении. Кроме того, в заключении могут быть Ваши предложения по будущему исследованию проблемы.

Алгоритм самостоятельной работы по написанию реферата изложен в файле критерии оценки знаний. Предполагаемые темы:

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.
10. Генетически модифицированные продукты питания.
11. Уровень загрязнения 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. Факторы, влияющие на поступление ксенобиотиков.
18. Система иммунитета организма и ксенобиотики.
19. Лечебно-профилактические мероприятия при агрессии ксенобиотиков.
20. Допинги. Их виды, механизмы воздействия.
21. Полезные ксенобиотики и их характеристика.
22. Воздействие гормоноподобных ксенобиотиков на животных и человека.
23. Основные пищевые цепи миграции ксенобиотиков.
24. Факторы, влияющие на накопление ксенобиотиков в экосистемах.
25. Критерии выбора тест-объекта.

Форма контроля – зачет.

2. Уровень сложности – средний. Форма – вариативное задание для СРС «Анализ учебного пособия»

Просмотрите рекомендованные и доступные в научной библиотеке учебники, учебные пособия и лекционные курсы по дисциплине «Ксенобиология». Сравните их для себя по следующим характеристикам: а) какие темы, в каких учебниках представлены наиболее, а какие наименее подробно и объёмно; б) какие темы и где раскрыты для Вас наиболее неясно, запутанно и избыточно многословно; в) где изложение наиболее популярное с максимально доступным объяснением всех упоминаемых понятий и терминов; г) где имеется в достаточном количестве и качестве иллюстративно-визуальный материал, а где он отсутствует. Используйте полученные знания для подготовки проекта. Форма контроля – зачет.

3. Уровень сложности – высокий. Форма – справочно-презентационный, просветительско-образовательный или рекламно-презентационный проект.

Цель проекта: приобретение навыка поиска информации по заданной естественнонаучной тематике для создания презентации.

Форма проекта: В одном проекте могут участвовать до 2 человек. Результаты проекта должны быть представлены в электронном виде слайд-шоу. Содержание файла: текстовый в научно-популярном стиле и визуально-иллюстративный материал (не менее 7 картинок). Объём не менее 25-и слайдов. Материалы для проекта могут искаться как в рекомендуемой литературе, так и в ресурсах сети Интернет. Не допускается плагиат чужих готовых страниц.

Варианты тематик для проекта:

1) Влияние факторов среды на человека. В презентации проекта необходимо обобщить и дать оценку основным идеям, сравнить по убедительности, логичности и доказательности аргументы «за» и «против» различных теорий. Выбрать одну основную теорию.

2) Фармакодинамика и фармакокинетика ксенобиотиков лекарств. Презентовать: суть открытия на популярном уровне, значение его для развития общества: применение идей открытия в производстве и быте в настоящее время и в перспективе. Обобщить и дать оценку трудностям и препятствиям внедрения в производство. Форма контроля – зачет.

ВОПРОСЫ К ЭКЗАМЕНУ

по дисциплине «Ксенобиология» для студентов
4 курса факультета химико-биологических и географических наук,
ДФО и ЗФО, специальности: «Биоэкология» и «Биология (НПД)»

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 контаминанты).
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.

ИНФОРМАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКИЙ РАЗДЕЛ УМК «КСЕНОБИОЛОГИЯ»

СОДЕРЖАНИЕ ДИСЦИПЛИНЫ

ВВЕДЕНИЕ В ПРЕДМЕТ

Предмет, основные проблемы и задачи современной ксенобиологии. Основные проблемы и задачи современной ксенобиологии. Связь ксенобиологии с другими науками. Объекты ксенобиологии. Виды ксенобиотиков. Масштабы и причины химического загрязнения биосферы. Основные типы глобального химического загрязнения, их токсикологическая и экологическая характеристики. Наноматериалы.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЧУЖЕРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Формирование представлений о биологической активности веществ, разнообразие видов и классификация ксенобиотиков по видам биологической активности. Понятие о токсическом действии ксенобиотиков; приемы классификации. Ионизация, ее природа, константа и степень ионизации, связь с биологической активностью веществ. Роль биологически активных веществ в будущем и прогнозы их использования.

ТЕСТИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КСЕНОБИОТИКОВ

Общие представления о скрининге и мониторинге. Структурная организация системы испытания биологической активности ксенобиотиков. Выбор тест объектов и тест-реакций. Принцип биологического эпиморфизма. Специфические и неспецифические модели. Оценка первичной биологической безопасности ксенобиотиков.

КСЕНОДИНАМИКА. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КСЕНОБИОТИКОВ С БИОЛОГИЧЕСКИМИ МЕМБРАНАМИ

Типы химических связей. Мембранотропные эффекты. Виды мембранотропного действия и типы мембранотропности ксенобиотиков. Адсорбция. Модификация мембран амфифильными веществами. Образование мицелл. Изменения физико-химических свойств цитоплазмы, транспортно-барьерных функций плазматических мембран под действием ксенобиотиков

КИНЕТИКА ПРОЦЕССОВ СВЯЗЫВАНИЯ МОЛЕКУЛ КСЕНОБИОТИКОВ С АКТИВНЫМИ САЙТАМИ МЕМБРАН

Определение ксенокинетики. Рецепция. Этапы и модели, описывающие взаимодействие ксенобиотиков с биологическими мембранами. Развитие биологического ответа под влиянием ксенобиотиков. Многоканальная система передачи сигнала. Антагонизм и синергизм ксенобиотиков. Типы антагонизма.

ИЗБИРАТЕЛЬНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ КСЕНОБИОТИКОВ

Определение понятия избирательности. Факторы, определяющие избирательность: различия в распределении, биохимические и цитологические. Характеристика основных механизмов, обеспечивающих функционирование факторов избирательности. Успехи применения избирательно токсических агентов. Связь между структурой и биологической активностью ксенобиотиков.

ПОСТУПЛЕНИЕ И ВЫВЕДЕНИЕ КСЕНОБИОТИКОВ

Коэффициенты проницаемости и распределения. Механизмы транспорта ксенобиотиков через биологические мембраны: пассивная и облегченная диффузия, активный перенос, пиноцитоз и фагоцитоз. Структурное строение отдельных транспортных систем биологических мембран (канал, переносчик, помпа). Проницаемость мембран к различным веществам. Пути поступления и выведения ксенобиотиков на уровне целостного организма.

БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ КСЕНОБИОТИКОВ

Общая схема процесса биотрансформации. Основные реакции метаболизма ксенобиотиков: окисление, восстановление, гидролиз, дегалогенирование, конъюгация. Принципы функционирования ферментативных систем. Характеристика ферментов, катализирующих метаболизм ксенобиотиков. Факторы, влияющие на метаболизм ксенобиотиков. Особенности метаболизма ксенобиотиков у различных организмов.

НЕОРГАНИЧЕСКИЕ КСЕНОБИОТИКИ

Металлы в живых системах и их биоцидные эффекты. Двухфазность реакции на действие тяжелых металлов. Хелатообразование и снижение токсических эффектов. Количественные аспекты связывания металлов лигандами. Перспективы применения хелатообразующих соединений. Биотрансформация неорганических соединений.

БИОАККУМУЛИРОВАНИЕ КСЕНОБИОТИКОВ

Коэффициенты накопления. Одно- и многокомпарментные системы. Однократное и многократное дозирование. Факторы, влияющие на аккумуляцию ксенобиотиков организмами, их классификация, характеристика.

ТРАНСФОРМАЦИЯ И РАСПРЕДЕЛЕНИЕ КСЕНОБИОТИКОВ В ЭКОСИСТЕМАХ

Судьба ксенобиотиков в экосистемах. Роль физико-химических факторов в превращениях ксенобиотиков в окружающей среде. Персистентные и неразлагающиеся ксенобиотики. Экологическая опасность биоразрушаемых и остатков неразложившихся ксенобиотиков, опасность сублетальных концентраций. Временные закономерности действия ксенобиотиков. Наноматериалы и окружающая среда. Биоэкологический мониторинг окружающей среды.

Вариант проведения лабораторных занятий, ДФО

№ п/п	Наименование	Объём в часах
1	Ксенобиология – новое направление в биологической науке. Технология «Алфавит ксенобиологии».	2
2	Расщепление пероксида водорода с помощью ферментов, содержащихся в животных клетках.	2
3	Воздействие ксенобиотиков на белки. Нарушение свойств белков при действии на них алкоголя. Выявление активности амилазы в нормальных условиях и под действием алкоголя.	2
4	Влияние ксенобиотиков на физико-химические свойства протоплазмы	2
5,6	Методы защиты организма от ксенобиотиков. Гипобаро-адаптация.	4
7	Идентификация и классификация ксенобиотиков по цветным химическим реакциям.	2
8	Коллоквиум «Путешествие по миру ксенобиотиков».	2

Учебно-методическая карта дисциплины «Ксенобиология», специальность Биоэкология (ЗФО).

Номер раздела, темы, занятия	Наименование раздела, темы, занятия; перечень изучаемых вопросов	Количество аудиторных часов					Форма контроля знаний
		лекции	Практические (семинарские) занятия	Лабораторные занятия	Управляемая самостоятельная работа студента	Иное	
Модуль 1 Общие основы ксенобиологии							
1	Ксенобиология: определение, цели, задачи. Отрасли ксенобиологии.	1	-	-	-		
2	Взаимодействия организма и ксенобиотиков. Ксенодинамика. Взаимодействие ксенобиотиков с биологическими мембранами. <i>Итоговый контроль по модулю.</i>	1	-	2	-		Опрос, устное сообщение
Модуль 2 Биотрансформация и биоаккумуляция							

ксенобиотиков							
3	Биологическая активность чужеродных соединений. Общая характеристика загрязнения биосферы ксенобиотиками.	1	-	-	-		
4	Избирательность действия ксенобиотиков. Поведение ксенобиотиков в экосистемах. Факторы, влияющие на накопление ксенобиотиков	1	-	2	-		Опрос, устное сообщение
5	Генетически изменённые продукты. Пищевые добавки - подсластители, красители, консерванты. Витамины и микроэлементы. Итоговый контроль по модулю.	1	-	2	-		Тестирование
Модуль 3 Ксенобиотики и организм							
6	Тестирование биологической активности ксенобиотиков. Гормоноподобные ксенобиотики и репродуктивная система. Итоговый контроль по модулю.	1	-	2	-		Коллоквиум
7	Текущий контроль				-		консультации, экзамен
8	Итого	6		8	-		

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ФОРМ КОНТРОЛЯ

Ксенобиология оценивается согласно десятибалльной шкале, можно выделить несколько форм контроля.

Оценка написания опорного конспекта темы

Составление опорного конспекта – создание краткого, хорошо структурированного материала, который объединяет в себе все основные этапы и отражает суть приведенной темы. Опорный конспект должен определять главные объекты, которые необходимо изучить в конкретном разрезе, дать им необходимое разъяснение, используя условные обозначения, показать связь с прочими частями системы. Сущность опорного конспекта заключается в облегчении усваивания и запоминания материала. При его создании необходимо использовать различные базисные определения, сокращения, условные обозначения, которые помогут проще его усвоить.

Опорный конспект считается лучшей формой для подготовки ответа, которую возможно эффективно использовать непосредственно во время ответа. Опорный конспект может быть создан в виде связанных по смыслу между собой геометрических фигур, содержащих ячейки с необходимой для изучения краткой информацией в виде лестницы ступени которой логически соединены между собой; рисунка на котором имеются различные дополнительные элементы и др.

Порядок работы при составлении опорного конспекта:

- 1) Внимательно изучить материал темы, используя рекомендуемые источники.
- 2) Выделить главное в изучаемой теме.
- 3) Подобрать к выбранному вами тексту опорные сигналы, которые могут быть представлены в виде различных слов, символов, знаков и т.д.
- 4) Разработать схему которая поможет в кодировании знаний, при этом рекомендуется использование различных шрифтов, порядков слов, рамок и т.д.
- 5) Создать опорный конспект.

По размеру опорный конспект составляет примерно один лист. Материал в опорном конспекте необходимо распределять малыми логически связанными фрагментами, номерами или строчными пробелами. При создании конспекта возможно использование аббревиатур условных знаков. Каждую часть (абзац), с логически построенной связью, обязан воплощать

законченную мысль. Конспект обязан быть неповторим по своей структуре, форме, визуальному оформлению, реализации, благодаря чему, он лучше запоминается. Он обязан быть ясен не только Вам, но и прочим студентам и преподавателям.

Критерии оценки составления опорного конспекта: соответствие материала теме конспекта; точно сформированная структура конспекта; соответствие, размеры и полнота ответов на заданные вопросы; соответствие оформления конспекта заданными критериям.

Оценка 10 выставляется, если студент подготовил конспект, который полностью соответствует материалам заданной темы; прослеживается осознанная и четкая структура; полнота, краткость и четкость ответов; оформлен правильно и аккуратно, схематически помечен.

Оценка 9 выставляется, если студент подготовил конспект, который полностью соответствует материалам заданной темы; прослеживается осознанная и четкая структура; полнота, краткость и четкость ответов; оформлен правильно и аккуратно.

Оценка 8 выставляется, если студент подготовил конспект в соответствии материала конспекта заданной теме; прослеживается четкая структура конспекта; правильность, и четкость ответов на вопросы по законспектированному материалу; оформлен в целом правильно.

Оценка 7 выставляется, если студент подготовил конспект в соответствии материала конспекта заданной теме; прослеживается структура конспекта; правильность ответов на вопросы по законспектированному материалу; оформлен в целом правильно.

Оценка 6 выставляется, если студент подготовил конспект в соответствии материала конспекта заданной теме; прослеживается структура конспекта; правильность ответов на вопросы по законспектированному материалу, но не в полном объеме; оформлен правильно, но небрежно.

Оценка 5 выставляется, если студент подготовил конспект в соответствии материала конспекта заданной теме; не прослеживается структура конспекта; пропуск 1-2 ответов на вопросы по законспектированному материалу; оформлен небрежно.

Оценка 4 выставляется, если студент подготовил конспект в соответствии материала конспекта заданной теме; не прослеживается структура конспекта; пропуск 1/3 ответов на вопросы по законспектированному материалу; оформлен небрежно.

Методические рекомендации по подготовке устного сообщения, доклада и критерии оценки

Подготовка устного сообщения, доклада – это такой вид самостоятельной работы, который помогает формированию навыков исследовательской работы, расширяющий познания в различных сферах науки. Создание доклада, сообщения требует от автора достаточного уровня самостоятельности и умственной работы.

Доклад – это выступление в устной форме развернутое, содержащее достаточное количество информации на заданную тему, с которым выступают на лекциях, семинарах, конференциях. Доклад так же можно оформить и в письменном виде. Основная цель доклада – донесение объема информации по выбранному вопросу. Доклады так же могут быть развернутыми включающими в себя различные диаграммы, рекомендации, таблицы. Время доклада ограничено и обычно устанавливается в рамках десяти-пятнадцати минут.

Сообщение отличается от доклада тем, что имеет меньшие объемы информации, размер и характер. Информация может быть уточняющего или обобщающего характера, показывать современные взгляды на изучаемую тему, дополнять уже известные сведения различными материалами. Сообщение может включать в себя различные – рисунки, схемы, и т.д.

Построение устного сообщения, доклада включает три части: вступительную часть (десять-пятнадцать процентов общего времени), основную часть (шестьдесят-семьдесят процентов) и заключительную часть (двадцать-двадцать пять процентов).

Во вступительной части определяется тема сообщения, доклада, показывается связи между выбранной и иными темами или место определенное выбранной проблеме в ряде прочих, проводится краткий обзор источников, на основе которых происходит раскрытие выбранной темы, определяется основная идея, формируются рассматриваемые вопросы, определяется современная проблематика выбранной темы. Результатом качественного создания вступительной части является заинтересованность лиц ее прослушавших, прочитавших, их интерес к дальнейшему изучению материала.

Основная часть должна иметь быть четко сформированной, иметь ясную для слушателя структуру, в ней должна раскрываться основная суть выбранной темы. Задача основной части – представить достаточный объем

информации, который должен заинтересовать слушателей, заставить их заинтересоваться представленным в докладе материалом. Развитие основной части должно происходить достаточно четко для слушателей. Необходимо отобрать достаточное количество фактов и примеров.

В заключительной части должны подводиться итоги, и формироваться выводы по прочитанному материалу. Правильно построенное заключение должно способствовать общему впечатлению от выступления целиком.

Порядок создания доклада, сообщения:

- 1) Выберите интересную Вам тему из предложенных руководителем в соответствии с выбранной тематикой докладов и сообщений. Так же Вы можете самостоятельно предложить интересующую Вас тему преподавателю, в рамках изучаемого материала.
- 2) Ознакомьтесь со списком рекомендуемой литературы и источников определите необходимые Вам в создании доклада и подготовке к его написанию.
- 3) Повторно изучите лекционный материал по теме сообщения, доклада.
- 4) Изучите материал, на выбранную Вами тему более чем в двух выбранных источниках.
- 5) Определите круг незнакомых Вам понятий и терминов. Обратитесь к справочным материалам, чтобы узнать значение неизвестных терминов.
- 6) Создайте примерный план сообщения, доклада.
- 7) Еще раз изучите выбранные источники информации, стараясь выделить для себя общее содержание. Определите наиболее значимые для раскрытия темы положения.
- 8) Оформите основные положения сообщения или доклада в соответствии с планом, выписывая по каждому пункту самые значимые положения.
- 9) Создайте полный и окончательный текст сообщения, доклада.
- 10) Оформите материал в соответствии с рекомендуемыми преподавателям требованиями. Сообщение, доклад оформляется текстовым файлом, обычно набранным на компьютере с использованием текстового редактора и распечатывается на листах формата А4. При оформлении материала необходимо соблюдать четкую структуру: титульный лист, текст сообщения / доклада, список использованных источников.
- 11) Медленно повторно вслух прочитать полный доклад уделяя особое внимание на термины, а также стараясь запомнить представленную в докладе информацию.
- 12) Попробуйте повторить текст доклада устно.
- 13) Через некоторое время повторно повторить усвоенные знания, чтобы выяснить объем усвоенного материала.

14) Подготовьте выступление по содержанию сообщения.

На предварительном этапе подготовке к выступлению необходимо выбрать способ выступления: будет ли это устное изложение подготовленного материала с использованием конспекта, схем, таблиц. Однако стоит заметить, что при чтении текста теряется влияние на слушателей.

Залог хорошего выступления зависит в большей степени от знания предмета выступления, а также от возможности оратора его донести, сделать это качественно и понятно для собеседника, используя при этом видеоматериалы, аудиозаписи и фотографии. Поэтому очень важно выбрать такую форму подачи, которая будет интересна слушателям.

Устное выступление должно придерживаться основных критериев, в которых и заключается его успех:

- 1) Правильность, а именно соответствие языковым нормам.
- 2) Смысловая адекватность, а именно соответствие содержания выступления реальному положению дел.
- 3) Эффективность -соответствия достигнутых в ходе изучения материала результатов намеченной цели.

Публичное выступление обычно пишется на регламент не более 10 минут, чтобы не перегружать аудиторию потоком информации.

Так же стоит быть готовым к вопросам аудитории по прочитанному материалу, что бы показать уровень своего владения им.

Критерии оценки самостоятельной работы по подготовке устного сообщения или доклада:

соответствие представленной информации по заданной теме;
характер изложения материала и его стиль;
наличие и качество презентации;
высокий уровень владения материалом сообщения или доклада;
правильность ответов на вопросы;
умение выступать и преподнести материал перед аудиторией.

Оценка 10 выставляется, если студент подготовил доклад, который полностью соответствует представленной информации по заданной теме; изложение материала сообщения научный, деловой; присутствует и качественный презентационный материал; материал оформлен правильно; свободно владеет материалом сообщения или доклада; на вопросы ответы качественные и полные; перед аудиторией держится уверенно и спокойно.

Оценка 9 выставляется, если студент подготовил доклад, который полностью соответствует представленной информации по заданной теме; изложение материала сообщения в большей степени научный, деловой; присутствует качественный презентационный материал; материал оформлен

правильно; свободно владеет материалом сообщения или доклада; на вопросы ответы качественные и полные; перед аудиторией держится уверенно.

Оценка 8 выставляется, если студент подготовил доклад, который соответствует представленной информации по заданной теме; изложение материала сообщения в большей степени научный, деловой; присутствует хороший презентационный материал; материал оформлен правильно; достаточно свободно владеет материалом сообщения или доклада; на вопросы ответы в основном качественные и полные; перед аудиторией держится уверенно.

Оценка 7 выставляется, если студент подготовил доклад, который соответствует представленной информации по заданной теме; изложение материала сообщения в большей степени научный, публицистический; присутствует хороший презентационный материал; материал оформлен в основном правильно; недостаточно свободно владеет материалом сообщения или доклада; на вопросы ответы в основном качественные и полные, допускает 1-2 незначительные неточности; перед аудиторией держится уверенно.

Оценка 6 выставляется, если студент подготовил доклад, который соответствует представленной информации по заданной теме; изложение материала сообщения в большей степени публицистический; присутствует презентационный материал; материал оформлен с недочётами; недостаточно свободно владеет материалом сообщения или доклада; на вопросы ответы недостаточно полные, допускает 3-4 незначительные неточности; перед аудиторией держится неуверенно.

Оценка 5 выставляется, если студент подготовил доклад, в котором в неполном объеме представлена информация по заданной теме; изложение материала сообщения публицистический; отсутствует презентационный материал; материал оформлен с недочётами; недостаточно свободно владеет материалом сообщения или доклада; на вопросы ответы с ошибками; перед аудиторией держится неуверенно.

Оценка 4 выставляется, если студент подготовил доклад, в котором в неполном объеме представлена информация по заданной теме; изложение материала сообщения публицистический; отсутствует презентационный материал; материал оформлен с ошибками; недостаточно свободно владеет материалом сообщения или доклада; на вопросы ответы с ошибками; перед аудиторией держится неуверенно

Оценка 3 выставляется, в несоответствии заданной теме; отсутствует презентационный материал; материал оформлен с ошибками;

Методические рекомендации по написанию реферата и критерии оценки

Реферат – сжатое устное сообщение или письменное изложение научной работы, содержания прочитанной книги и т.п.; доклад на какую-либо тему, основанный на обзоре литературных и других источников.

Реферирование – это анализ опубликованной работы по заданной теме, то есть изложение чужих опубликованных мыслей с указанием на первоисточник и обязательно с собственной оценкой изложенного материала. Для написания реферата может быть источником любое произведение по заданной теме, а также работы в Интернете.

Часть реферата, а именно тестовая обычно состоит из введения, основной части и заключения.

Необходимо кратко обосновать актуальность выбранной темы, раскрыть задачи, своего исследования и все это отразить во введении.

Подробно раскрыть содержание вопроса или вопросов темы нужно в основной части. Основная часть реферата по исследовательской работе состоит из двух частей:

- реферативная часть – показывает состояние области, в которой происходит исследование, список литературы, прочитанной по данной теме, выводы;
- исследовательская часть – рассказывает о проведении собственного исследования.

Краткое изложение полученных результатов исследования и сделанные выводы должны быть в заключении. Кроме того, в заключении могут быть Ваши предложения по будущему исследованию проблемы.

Порядок написания реферата:

- 1) Изучить и выбрать актуальную тему реферата из предложенного преподавателем перечня. По исследовательской работе Вы можете выбрать тему реферата самостоятельно, но утвердить её у преподавателя.
- 2) Ознакомиться со списком рекомендуемой литературы и подготовить их для использования.
- 3) Изучить материалы по теме реферата не меньше чем по двум-трем рекомендованным источникам. Отметить неизвестные слова и понятия. В словаре найти значение незнакомых слов.
- 4) Составить полный план реферата, в котором видны его структура и основные интересующие вопросы.
- 5) Оформить взятый материал в логичный текст, в котором должно быть вступление и заключение в конце реферата. Оформить в соответствии с требованиями. Внимательно проверьте текст на отсутствие ошибок и опечаток.
- 6) Оформить список литературы (источников и литературы). Включить в него только те документы, которые использовались Вами при написании реферата.
- 7) Реферат должен содержать ссылки на источники.

8) Прочитать текст реферата, особое внимание обратить на произношение новых понятий и стараться запомнить информацию.

9) Подготовить защиту реферата.

10) Сдать реферат для проверки преподавателю.

Критерии оценки по написанию реферата:

критерии оценки введения: наличие причины для выбора актуальной темы; наличие цели и задач работы; наличие первоисточников и их характеристики; критерии оценки основной части: структурирование материала по разделам, параграфам, абзацам; соответствие содержания материала теме реферата; проблемность и разносторонность в изложении материала; выделение в тексте основных понятий и терминов, их толкование; наличие примеров, иллюстрирующих теоретические положения;

критерии оценки заключения: наличие выводов по результатам анализа; выражение своего мнения по проблеме;

оформление реферата в соответствии с требованиями;

защита реферата: свободное владение материалом реферата, качество ответов на вопросы.

Оценка 10 выставляется, если студент выполнил все требования в полном объёме

Оценка 9 выставляется, если студент выполнил все требования в полном объёме, допустив 1-2 недочёта

Оценка 8 выставляется, если студент выполнил все требования в полном объёме, допустив 1-2 недочёта. При защите отмечено недостаточное качество ответов на вопросы.

Оценка 7 выставляется, если студент выполнил в основном все требования в полном объёме, допустив 3-4 недочёта, недостаточно обосновал выражение своего мнения по проблеме; при защите отмечено недостаточное качество ответов на вопросы.

Оценка 6 выставляется, если студент выполнил в основном все требования, допустив 3-4 недочёта, не обосновал выражение своего мнения по проблеме; при защите отмечено недостаточное знание материала, отраженного в реферате и ответов на поставленные вопросы.

Оценка 5 выставляется, если студент выполнил не все требования, допустил ошибки, не обосновал выражение своего мнения по проблеме; при защите отмечено недостаточно свободное владение материалом реферата; на вопросы отвечал с 1-2 ошибками; перед аудиторией держался неуверенно.

Оценка 4 выставляется, если студент выполнил не все требования, допустил ошибки, не обосновал выражение своего мнения по проблеме; при защите отмечено не свободное владение материалом реферата; на вопросы отвечал с ошибками; перед аудиторией держался неуверенно.

Оценка 3 выставляется, в несоответствии заданной теме; наличии большого количества ошибок, отказе от защиты

Методические рекомендации по подготовке мультимедийных презентаций и критерии оценки

Электронная (обучающая) презентация – это последовательность логически связанных слайдов, связанных тематически и с общими принципами оформления. Мультимедийная презентация – это сочетание компьютерной анимации, графики, видео, музыки и звука в одной среде. Чем чаще презентация выводится на большой экран, тем реже она распространяется в виде печатных материалов.

Мультимедийную презентацию, сопровождающую выступление докладчика, удобнее подготовить в MS PowerPoint.

Порядок подготовки презентации по заданной теме:

- 1) Изучить предложенные темы для создания презентации.
- 2) Просмотреть список рекомендуемой литературы и выбрать нужные для работы.
- 3) На тему презентации найти лекционный материал и повторить его.
- 4) Изучить материал по теме презентации не меньше по двум-трем источникам.
- 5) Составить и записать план по которому будет сделана презентация.
- 6) Проанализировать материал найденный и выбрать то, что соответствует плану презентации.
- 7) Составить и распечатать текст выступления при защите презентации.
- 8) Выбрать дизайн презентации.
- 9) Подготовить медиафрагменты (аудио-, видеоматериалы, текст и т.п.)
- 10) Оформить презентацию в соответствии с рекомендациями.

Структура презентации:

- титульный слайд – укажите название учреждения образования, тему презентации, информацию об авторе и годе создания;
- содержание презентации: вспомогательный конспект выступления и ключевые слова помещаются на слайды презентации для использования в качестве плана презентации, либо размещается фактический и иллюстративный материал (таблицы, графики, изображения и т. д.), который имеет среднюю релевантность и достаточно понятен для раскрытия в речи главной идеи;
- слайд со списком использованных источников либо слайд с выводами.

Обязательно постараться учесть возможные ошибки и избежать их при создании. Проверить текст на отсутствие ошибок и опечаток.

- 11) Проверить все элементы в презентации на готовность.

- 12) Прочсть текст выступления вслух и стараться запомнить основную информацию.
- 13) Попробовать пересказать устно текст подготовленного сообщения.
- 14) Повторно проговорить свой текст в соответствии с планом и сопровождая это демонстрацией слайдов.
- 15) Подготовиться к вопросам аудитории по теме Вашей презентации.

Рекомендации по оформлению мультимедийных презентаций:

Количество слайдов презентации должно соответствовать содержанию и продолжительности выступления. К слайдам предъявляются следующие требования:

- слайд должен содержать не более 7 строк текста;
- 7 элементов содержит маркированный или нумерованный список;
- окончание строк в маркированных и нумерованных списках не должно содержать знаков пунктуации;
- главная информация выделяется с помощью цвета, курсора;
- текст не может превышать 1/3 рабочей области слайда и может быть размещен рядом с верхним левым углом или центром, но должен располагаться в верхней части слайда.

Таблицы, графики являются средством наглядности и помогают в раскрытии главной цели выступления, тогда в этом случае к слайдам предъявляются следующие требования:

- таблицы, схемы, графики должны соответствовать содержанию выступления, иллюстрировать его;
- на одном слайде максимально разрешено 2 рисунка;
- мастер диаграмм табличного процессора MS Excel помогает подготовить диаграмму к использованию;
- табличная информация вставляется в материалы как таблица текстового процессора MS Word или табличного процессора MS Excel;
- в таблицах не должно быть более 4 строк и 4 столбцов;
- название строк и столбцов выделяются другим цветом;
- шрифт должен иметь размер не менее 18 пт.
- фон для размещения таблиц и диаграмм должен быть светлым или белым.

Оформление презентации должно соответствовать требованиям:

- для всех слайдов презентации используется один и тот же шаблон оформления, размер кегля – не меньше 24 пунктов, для таблиц – не менее 18 пт;
- для оформления слайдов являются контрастные цвета фона и текста;
- не желательно смешивать разные типы шрифтов в одной презентации;

- допускается нумерация слайдов;
- основная информация должна преобладать над вспомогательной;

Смену слайдов лучше проводить самим докладчиком;

В среднем каждый слайд должен находиться на экране не менее 40-60 секунд (без учета случайного обсуждения).

Критерии оценки по подготовке презентации:

- критерии оценки содержания презентации: соответствие заданной теме; использование терминологии;
- последовательность изложения материала;
- критерии оценки оформления презентации: креативный подход к дизайну презентации; соблюдение эргономических требований к презентации; использование специального ПО;
- критерии оценки речевого сопровождения презентации: построение речи; доказательность и аргументированность;

Оценка 10 выставляется, если студент полностью выполнил все требования

Оценка 9 выставляется, если студент выполнил все требования, допустив 1-2 недостатка

Оценка 8 выставляется, если студент выполнил все требования, допустив 1-2 недостатка. Во время защиты была отмечена небольшая нехватка речевого сопровождения выступления.

Оценка 7 выставляется, если студент выполнил все требования, допустив 3-4 недостатка. Во время защиты была отмечена небольшая нехватка речевого сопровождения выступления.

Оценка 6 выставляется, если студент в основном выполнил все требования, допустил 3–4 общих ошибки в использовании основных терминов, соблюдение эргономических требований к презентации. В ходе защиты были отмечены недостатки речевого сопровождения выступления.

Оценка 5 выставляется, если студент в основном выполнил все требования, допустил много распространенных ошибок в использовании основных терминов, соблюдении эргономических требований к презентации и последовательности изложения материала. В ходе защиты были отмечены недостатки речевого сопровождения выступления.

Оценка 4 выставляется, если студент не выполнил все требования, допустил много типичных ошибок в использовании основных терминов, соблюдении эргономических требований к презентации и последовательности изложения материала. В ходе защиты были отмечены недостатки речевого сопровождения выступления.

Критерии оценки знаний и умений студентов по изучаемой дисциплине

Проверка и оценка знаний, умений и навыков студентов является важным компонентом процесса обучения и осуществляется в течение всего учебного года. Этим обуславливаются различные виды проверки и оценки знаний. Основными из них являются:

- устный опрос:

- индивидуальный (ответы у доски на вопросы по содержанию изученного материала)
- фронтальный (расчленение изученного материала на сравнительно мелкие вопросы, чтобы проверить знания большего количества студентов)
- уплотненный (одновременно с устным ответом одного студента у доски три-четыре студента письменно отвечают на отдельных листках на заранее подготовленные вопросы)
- поурочный балл (выставление оценки студентам за работу в течение всего занятия: активное участие в устных опросах других студентов, ответы на вопросы преподавателя при изложении нового материала и т.д.)

Критерии оценки

«10» – студент глубоко изучил учебный материал; последовательно и исчерпывающе отвечает на поставленные вопросы; свободно применяет полученные знания на практике; работу выполняет правильно, без ошибок, в установленные нормативом время; использует в полном объеме рекомендованную литературу и дополнительные источники.

«9» – студент глубоко изучил учебный материал; последовательно и исчерпывающе отвечает на поставленные вопросы; свободно применяет полученные знания на практике; работу выполняет правильно, без ошибок, в установленные нормативом время; использует в полном объеме рекомендованную литературу.

«8» – студент твердо знает учебный материал; отвечает без наводящих вопросов и не допускает при ответе ошибок; умеет применять полученные знания на практике; работы выполняет правильно, без ошибок, использует в полном объеме рекомендованную литературу.

«7» – студент твердо знает учебный материал; отвечает без наводящих вопросов и допускает при ответе несколько незначительных неточностей или одну-две ошибки; умеет в целом применять полученные знания на практике; допускает при выполнении работ несколько незначительных неточностей или одну-две ошибки, использует в рекомендованную литературу.

«6» – студент знает лишь основной материал; на заданные вопросы отвечает недостаточно четко и полно, что требует дополнительных и уточняющих вопросов преподавателя; работы выполняет с ошибками, не отражающимися на качестве выполненной работы.

«5» – студент знает лишь основной материал; на заданные вопросы отвечает недостаточно четко и полно, что требует дополнительных и уточняющих вопросов преподавателя; допускает при ответе много незначительных неточностей или 3-4 ошибки, работы выполняет с ошибками, отражающимися на качестве выполненной работы.

«4» – студент знает лишь основной материал; на заданные вопросы отвечает нечетко и неполно, требует дополнительных и уточняющих вопросов преподавателя; допускает при ответе много ошибок, работы выполняет с ошибками, отражающимися на качестве выполненной работы.

«Неудовлетворительно» – студент имеет отдельные представления об изученном материале; не может полно и правильно ответить на поставленные вопросы, при ответах допускает грубые ошибки; работы не выполнены или выполнены с ошибками, влияющими на качество выполненной работы

Оценка тестирования.

Тестирование является промежуточной формой контроля знаний. Студент должен при выполнении теста набрать не менее, чем 60 баллов. **Тестовые задания** расположены в системе sdo.vsu.by/ Факультет химико-биологических и географических наук / Кафедра химии и естественнонаучного образования / Ксенобиология

Алгоритм выставления итоговых оценок по дисциплине

1. Итоговая оценка за модуль выставляется как среднестатистическая текущих оценок.
2. Оценка за УСР выставляется дополнительно.
3. Для выставления среднемодульной оценки (СРД) рассчитывается средний балл за все модули и УСР.
4. При выставлении итоговой оценки 50% вклад среднемодульной оценки (СРД), а 50% вклад ответа на экзамене.

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Биологическая химия: учебник / А.А. Чиркин, Е.О. Данченко. – Минск: Вышэйшая школа, 2017. – 431 с.
2. Биохимия филогенеза и онтогенеза: учеб. пособие / А.А. Чиркин, Е.О. Данченко, С.Б. Бокуть. Под общ. Ред. проф. А.А. Чиркина. – Минск: Новое знание; М.: ИНФРА-М, 2012. – 288 с.
3. Бурак, И.И. Экологическая медицина: пособие. В 2 ч. Ч. 1 / И.И. Бурак, С.В. Григорьева, Н.И. Миклис, О.А. Черкасова. – Витебск: ВГМУ, 2018. – 189 с.
4. Влияние поступления ксенобиотиков на качество вод: (на примере водных объектов – источников питьевого водоснабжения г. Москвы): автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата географических наук: специальность 25.00.36 Геоэкология / Чиганова М. А. – Москва, 2013. – 22 с.
5. Гипобарическая гипоксия и метаболизм ксенобиотиков / О. Р. Грек, А. В. Ефремов, В. И. Шарапов. – Москва : Гэотар-Медиа, 2007. – 117 с.
6. Дударев, А. Н. Алиментарная ксенобиология : метод. рекомендации / А. Н. Дударев, И. Н. Дударева. – Витебск : ВГУ имени П. М. Машерова, 2015. – 49 с.
7. Дударев А.Н. Ксенобиология: метод. рекомендации: в 2 ч. Ч. 1 / М-во образования РБ, Учреждение образования "Витебский государственный университет имени П.М. Машерова", каф. анатомии и физиологии. – Витебск: ВГУ имени П.М. Машерова, 2013. – 50 с.
8. Киселева Д.В. Ксенобиология: курс лекций / М-во образования РБ, УО "Могилевский гос. ун-т им. А.А. Кулешова". – Могилев: МГУ имени А.А. Кулешова, 2014. – 108 с.
9. Ксенобиология: методические указания к выполнению лабораторных работ для студентов специальности 1 31 01 01 "Биология" (по направлениям) / С. Н. Лекунович, Т. В. Каленчук, Я. С. Камельчук. – Пинск : ПолесГУ, 2018. – 49 с.
10. Ксенобиология: учебно-методический комплекс для студентов специальностей 1-33 01 01 "Биоэкология", 1 31 01 01-02 "Биология (научно-педагогическая деятельность)" / Учреждение образования "Брестский государственный университет им. А. С. Пушкина". – Брест : БрГУ, 2019. – 116 с.
11. Ксенобиотики и живые системы: материалы III Международной научной конференции, 22 – 24 октября 2008 г., Минск / [редколлегия: В. М. Юрин (ответственный редактор) и др.]. – Минск : Издательский центр БГУ, 2008. – 181 с.
12. Медицинская экология: Учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений / А.А. Королев, М.В. Богданов, А.А. Королев и др.; Под ред. А.А. Королева. – М.: Изд. центр «Академия», 2003. – 192с.

13. Оптимизация метода подготовки проб ПЦР-РВ с целью оценки экспрессии генов в процессе контроля дозозависимого изменения функционального состояния клеток организма человека под влиянием ксенобиотиков / Н. А. Крайнова [и др.] // Биотехнология. – 2013. – № 6. – С. 71–77.
14. Основы ксенобиологии: курс лекций для студентов специальности 1-31 01 01 02 "Биология (научно-педагогическая деятельность)" / Л.В. Шевцова. – Гомель : ГГУ, 2010. – 125 с.
15. Практикум по биохимии /А.А. Чиркин. – Минск: Новое знание, 2002. – 512 с.
16. Стожаров, А.Н.. Медицинская экология ; учеб. пособие / А. Н. Стожаров. – Минск : Выш. шк. – 2008. – 368 с.
17. Чиркин А.А., Прищепа И.М., Дударев А.Н. Основы ксенобиологии: учебное пособие для студентов биологических спец. высш. учеб.зав. – Витебск: изд-во УО «ВГУ имени П.М. Машерова». – 2004. – 164с.
18. Юрин В.М. Ксенобиология: учеб. для студентов учреждений высш. образования по биологическим спец. / В.М. Юрин; Белорусский государственный университет. – Минск: БГУ, 2015. – 247 с.
19. Юрин В.Н. Основы ксенобиологии: учебное пособие для студентов биологических спец. высш. учеб. зав. – Мн.: Новое знание, 2002. – 267с
20. Юрин В.Н. Основы ксенобиологии: учебное пособие для студентов биологических спец. высш. учеб. зав. – Мн.: БГУ, 2001. – 234с.
21. Яды в нашей пище / Пер. с нем с авт. изм. Г.И. Лойдиной, В.А. Турчаниновой. – 2-е изд., доп. – М. : Мир, 1993. – 188 с.
22. Arumuganathar S. Living scaffolds (specialized and unspecialized) for regenerative and therapeutic medicine / S. Arumuganathar, S.N. Jayasinghe // Biomacromolecules. – 2008 – Mar; 9 (3). – P. 759-766.
23. Pressure-assisted cell spinning: a direct protocol for spinning biologically viable cell-bearing fibres and scaffolds / S. Arumuganathar, S. Irvine, J.R. McEwan, S.N. Jayasinghe // Biomed Mater. – 2007 – Dec; 2 (4). – P. 211-219.

Учебное издание

ДУДАРЕВ Александр Николаевич

ЧИРКИН Александр Александрович

ПРИЩЕПА Инна Михайловна

КСЕНОБИОЛОГИЯ
ДЛЯ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ: 1-31 01 01 БИОЛОГИЯ (НЦД),
1-33 01 01 БИОЭКОЛОГИЯ

Учебно-методический комплекс по учебной дисциплине

Технический редактор

Г.В. Разбоева

Компьютерный дизайн

А.В. Табанюхова

Подписано в печать 2021. Формат 60x84 ¹/₁₆. Бумага офсетная.

Усл. печ. л. 15,34. Уч.-изд. л. 58,05. Тираж экз. Заказ .

Издатель и полиграфическое исполнение – учреждение образования
«Витебский государственный университет имени П.М. Машерова».

Свидетельство о государственной регистрации в качестве издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий

№ 1/255 от 31.03.2014.

Отпечатано на ризографе учреждения образования
«Витебский государственный университет имени П.М. Машерова».

210038, г. Витебск, Московский проспект, 33.