

**Понятие о ксенобиотиках и их
роли
в экологически обусловленных
заболеваниях жителей
Центрального Черноземья**

- **Ксенобиотиками** называют вещества чуждые организму (от греч. *xenos* – чужой, чужеродный). К их числу относят:
- - отходы производства (алифатические углеводороды,
- высокомолекулярные соединения и др.;
- - боевые отравляющие вещества;
- - пестициды;
- - нитраты;
- - нитриты;
- - нитрозоамины;
- - алкоголи;
- - дубильные вещества;
- - косметические средства; и др.

Пути поступления ксенобиотиков в организм

Путь поступления	Состояние вещества	Какие вещества поступают	Механизмы проникновения	Примечание
Ингаляционный: при дыхании, включая через верхние дыхательные пути	Вещества, находящиеся в атмосфере в жидком, газообразном, парообразном и твёрдом (пылевые частицы) состоянии	Пыль, туманы, дымы; ацетон, эфиры, бензол, яды	Простая диффузия по градиенту концентрации	Вследствие определённых трудностей защиты органов дыхания последние являются практически наиболее часто путём проникновения чужеродных веществ

Транскутаный: через неповреждённую кожу, так и через отверстия сальных и потовых желез	Вещества, растворимые в жирах и липидах; находящиеся в газо- и парообразном состоянии	Анилин, галогенозамещённые углеводороды Синильная кислота, иприт, трихлорэтиламин	Диффузия через эпидермис (липорастворимые), волосяные фолликулы (водорастворимые)	Накопление в эпидермисе и собственно коже, после продолжительной экспозиции в волосяных сумках, сальных железах
Желудочно-кишечный тракт (с пищей, водой, в том числе через слизистые оболочки полости рта. желудка, тонкой и толстой кишки)	Вещества водорастворимые; близкие по структуре к природным соединениям	Через слизистую оболочку полости рта и желудка могут всасываться, в основном, вещества, хорошо растворимые в липоидах; яды (при несоблюдении правил личной гигиены)	Диффузия через слизистую в кровь Активный транспорт, пиноцитоз	Всасывание водных растворов происходит главным образом в толстой кишке

Площадь всасывающей поверхности тела человека

Поверхность	Площадь, м ²
Кожа	1,2 - 2
Полость рта	0,02
Желудок	0.1 - 0,2
Тонкий кишечник	100
Толстый кишечник	0,5 -1.0
Прямая кишка	0,04 - 0.07
Полость носа	0,01
Лёгкие	70

ТРАНСПОРТ КСЕНОБИОТИКОВ В ОРГАНИЗМЕ

КСЕНОБИОТИКИ

1. Органические соединения в виде соединений с альбумином (ионные, водородные, вандерваальсовские связи)

2. Неэлектролиты:

а) → растворение в плазме крови → в эритроциты → сорбция на молекуле гемоглобина

б) в неионизированном состоянии: легко проникают через мембраны (диффузия в кровь, через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры)

3. Электролиты (соединения металлов):

- 1) щелочные в виде ионов (активный транспорт)
- 2) нещелочные:

а) в виде комплекса с аминокислотами через SH-группу: Hg, Pb, Co, Cd;

через COOH- группу: Cu, Ni,

Zn;

б) в виде комплекса с белками через: NH_2 , COO, имизадольные и гуанидиновые группы, в том числе:

Fe – с бета-глобулином ферритином;

Cu – в крови с альбумином; в печени – с церуллоплазмином;

Co – с альбумином и глобулинами;

Ni - с глобулинами (никельплазмин – 80%)

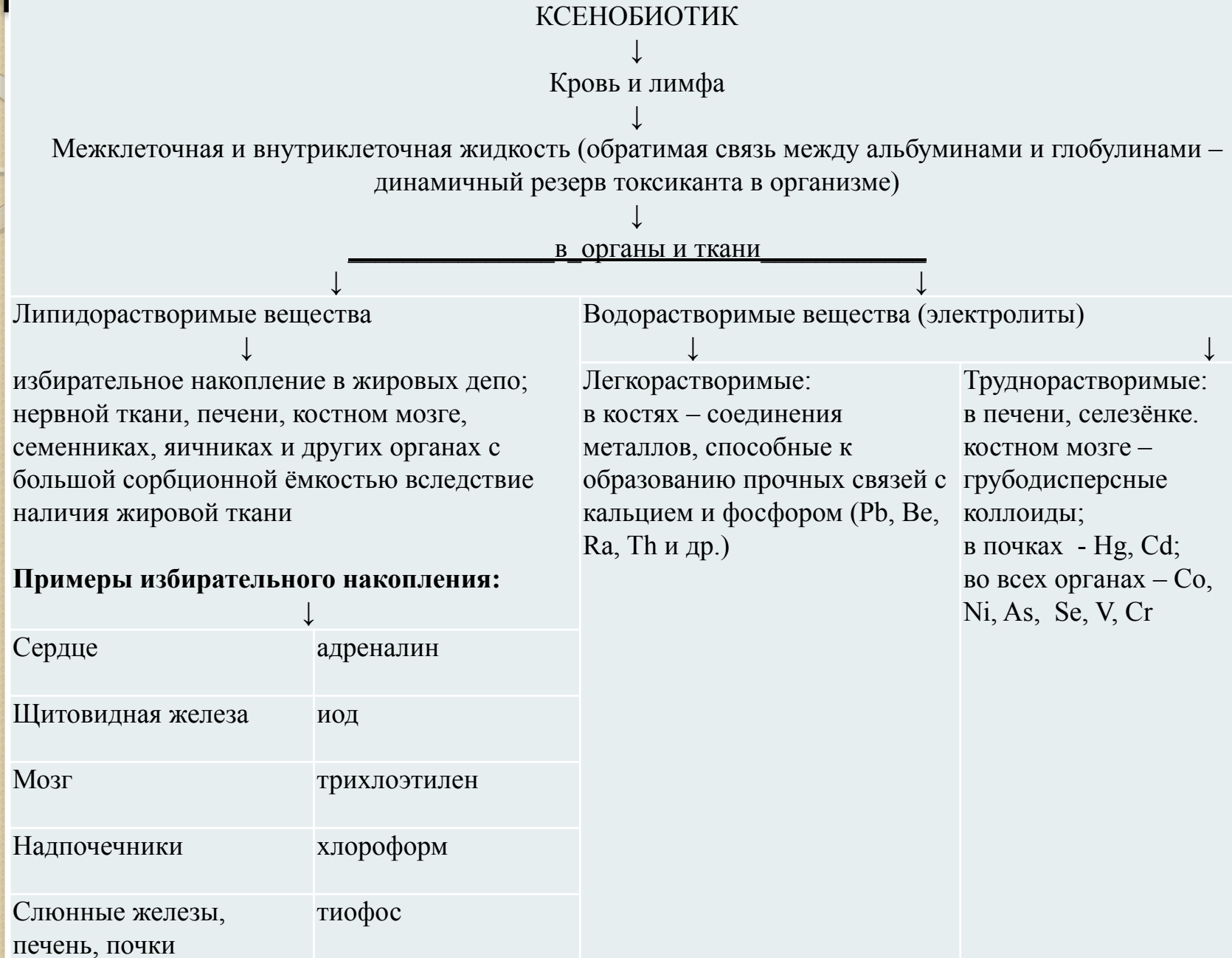
As - с эритроцитами;

Pb – с эритроцитами (диффузия через ГЭБ* и плацентарный барьер)

Mn - с бета-глобулином трансмангатином

*ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

Таблица 4. Распределение и депонирование ксенобиотиков в организме



	1-я фаза		2-я фаза	
Ксенобиотик	→	Промежуточный продукт	→	Конъюгат
	окисление		глюкуронидация	
	восстановление		сульфатация	
	гидролиз		метилирование	
			связывание с глутатионом	

Рис. 1. Фазы метаболизма чужеродных соединений

Характеристика фаз метаболизма ксенобиотиков

- В ходе 1-й фазы – окислительно-восстановительного или гидролитического превращения – молекула вещества обогащается полярными функциональными группами, что делает её реакционноспособной и более растворимой в воде.
- Во 2-й фазе проходят синтетические процессы конъюгации промежуточных продуктов метаболизма с эндогенными молекулами, в результате чего образуются соединения, которые выводятся из организма с помощью специальных механизмов секреции.

Следствием химической модификации молекулы ксенобиотика могут стать:

- ослабление токсичности;
- усиление токсичности;
- изменение характера токсического действия;
- инициация токсического процесса.

Механизм метаболизма ксенобиотиков развился как способ защиты от токсического действия встречающихся в природе чужеродных соединений, животных и растительных ядов, бактериальных токсинов и других веществ, которые могут тем или иным путём проникать в организм. Широкий спектр химических агентов оказывает прямое токсическое и раздражающее действие на организм, провоцируя развитие заболеваний. Идентифицированы также соединения, приобретающие повреждающие свойства уже *in vivo* после активации ферментами биотрансформации ксенобиотиков.

- **Биотрансформация ксенобиотиков.**



- Биотрансформация ксенобиотиков – любых чужеродных веществ, поступающих в организм – играет ключевую роль в механизме адаптации организма к факторам внешней среды и включает три последовательные и функционально сопряжённые фазы.



- 1. **Фаза I** - активация соединения, т.е. придание ему свойств более активно участвовать в химических реакциях. Процессы превращения химических веществ многообразны и включают их окисление, восстановление, метилирование и др.

- 2. **Фаза II** - детоксикация, во время которой резко снижается или теряется свойство веществ оказывать токсическое действие: это происходит за счёт полного или частичного разрушения более сложных молекул либо присоединения некоторых других, а именно ферментов конъюгации, например глюкуроновой кислоты, остатков серной кислоты и др.

- 3. **Фаза III** - эвакуация, т.е. удаление вещества из тех или иных органов и тканей и в последующем из организма.

- В биотрансформацию вовлечено более 200 различных ферментов, активно участвующих в метаболизме не только экзогенных, но и эндогенных субстратов – интермедиантов процессов воспаления, сенсibilизации, бронхоконстрикции, стероидных гормонов и других биологически активных веществ.

- Многие реакции биотрансформации являются НАДФ⁺ / НАДФН- или НАД⁺ / НАДН-зависимыми.

ОСНОВНЫЕ ПУТИ ВЫВЕДЕНИЯ КСЕНОБИОТИКОВ ИЗ ОРГАНИЗМА

1). Лёгкие.

Путём диффузии – газы, пары:

-бензин, бензол, хлороформ – плохо растворимые в воде, выделяются быстро;

-ацетон, спирт – хорошо растворимые в воде, выделяются медленно.

2). Почки.

Путём активного и пассивного транспорта:

- в дистальных канальцах – пассивный транспорт (липидорастворимые соединения в неионизированном состоянии реабсорбируются в кровяное русло; соединения с низкой растворимостью в липидах не реабсорбируются);


- в проксимальных канальцах – активный транспорт полярных (не растворимых в липидах) веществ: сильные кислоты и основания; слабые органические электролиты.

3). Кишечник.

- Через слизистую (метиловый спирт, анилин, никотин, ртуть, мышьяк, свинец).

4). Кожа.

- В незначительном количестве.



Задание
на следующее занятие для самостоятельной работы
студентов по теме
«Роль экологических факторов в развитии
врожденных аномалий в Центральном Черноземье»

- Понятие о тератогенезе.
- Критические периоды эмбрионального развития.
- Классификация тератогенных факторов.
- Экзогенные и эндогенные тератогенные факторы.
- Активные химические тератогены, характер их патогенного действия.
- Примеры врожденных аномалий плода.
- Фенокопии, их проявление у жителей Центрального Черноземья.