

Патогенетические механизмы действия химических факторов на организм человека

Дружинина О.Г.

1 Общие представления

Действие химических факторов на организм человека обуславливается

I)

Избыток в окр среде

токсический
эффект

Недостаток в окр
среде

дефицитные
состояния



Дозозависимая реакция элементов, которые не вовлечены в метаболические реакции



Зависимость между недостаточным и избыточным поступлением необходимых (сплошная линия) и неэссенциальных (пунктирная линия) элементов в развитии патологии у человека



2) Присутствием в окружающей среде не свойственных ей химических элементов — ксенобиотиков (КБ) — вследствие антропогенного воздействия.

□ **Ксенобиотики** - любые чужеродные для организма соединения, которые способны вызывать в нем определенные изменения, в том числе заболевания и гибель.



Основные характеристики большинства ксенобиотиков

липофильность (гидрофобность),

способность проникать через мембраны
посредством простой диффузии,

способность транспортироваться в крови с
помощью липопротеинов,

накапливаться в жировой ткани.



2 ТОКСИКОКИНЕТИКА КСЕНОБИОТИКОВ

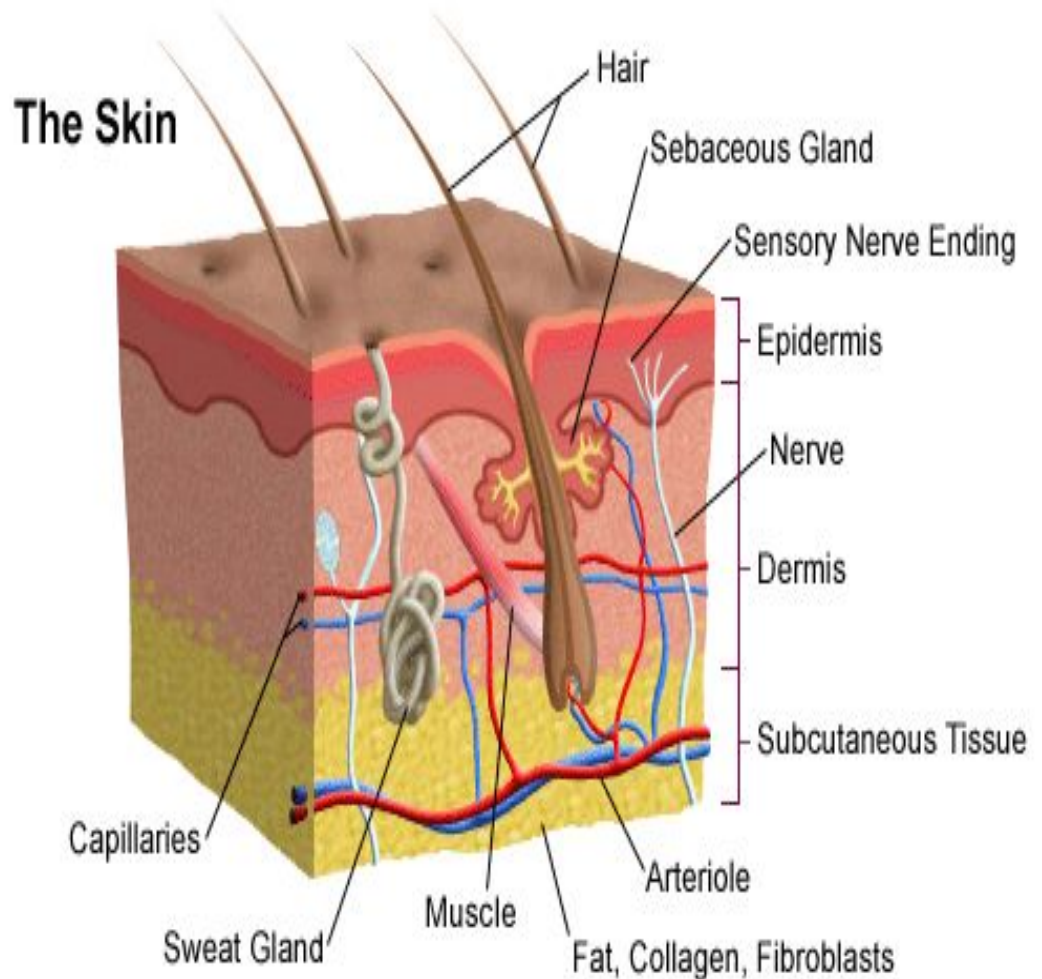
Общие представления



Чрезкожное поступление.

Пути проникновения ксенобиотиков через кожу:

- через эпидермис,
- через сальные и потовые железы,
- через волосяные фолликулы



Основная особенность поступления ксенобиотиков через кожу — их токсичность даже в низких дозах.

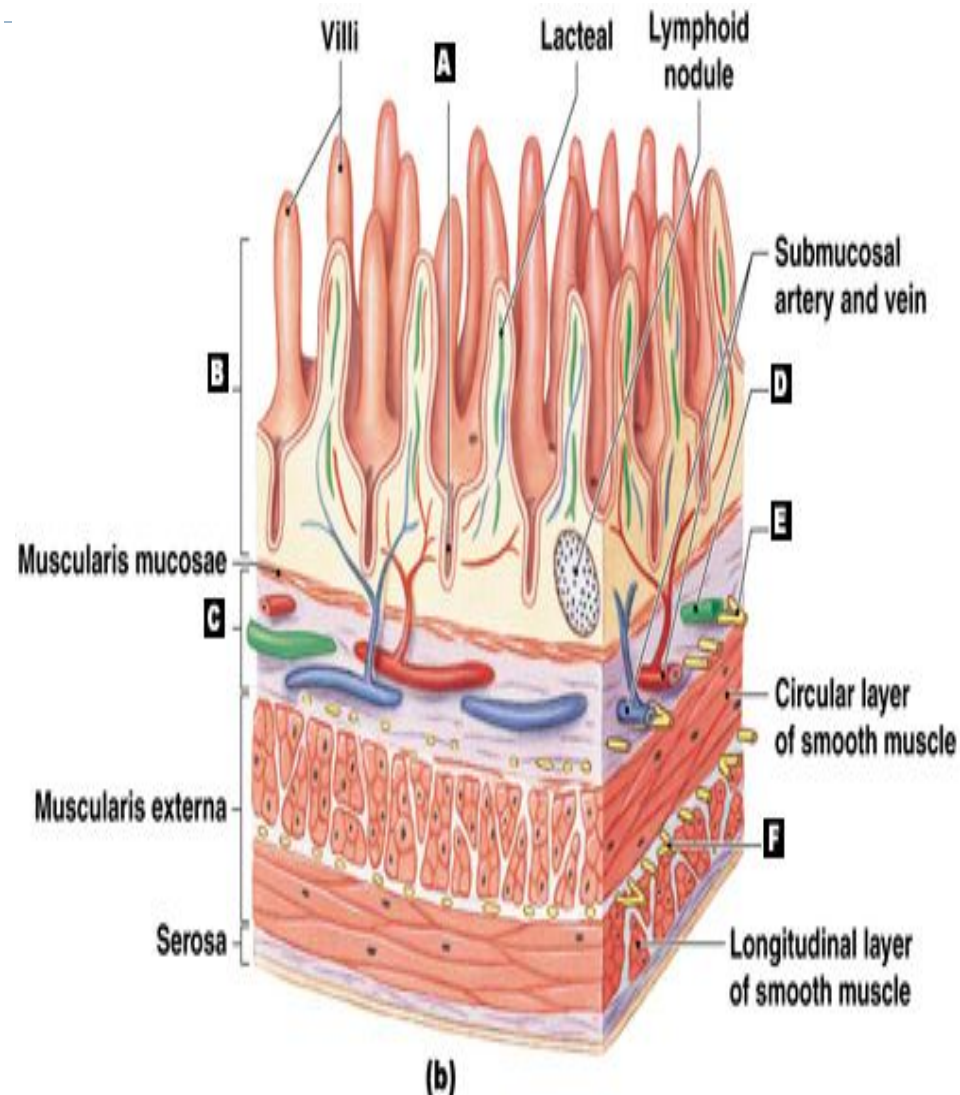
- Этот факт может играть важное значение в отношении действия химических факторов на человека, так как обычные концентрации, действующие на него, имеют место при низких дозах и на протяжении длительных периодов времени.



Резорбция через слизистые оболочки.

Факторы определяющие резорбцию через слизистые оболочки:

- агрегатное состояние вещества (газ, аэрозоль, взвесь, раствор);
- доза и концентрация ксенобиотика;
- вид слизистой оболочки, ее толщина;
- продолжительность контакта;
- интенсивность кровоснабжения анатомической структуры.



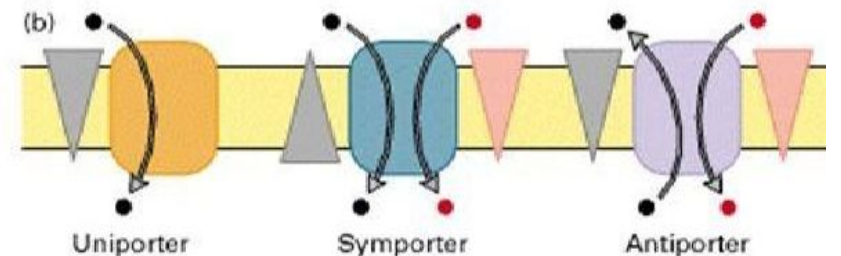
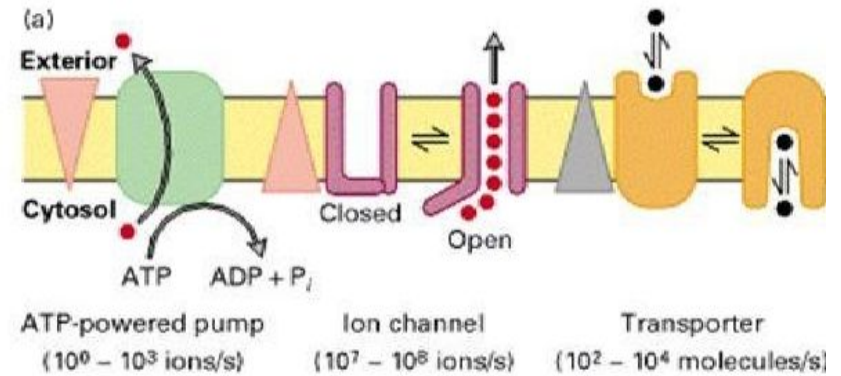
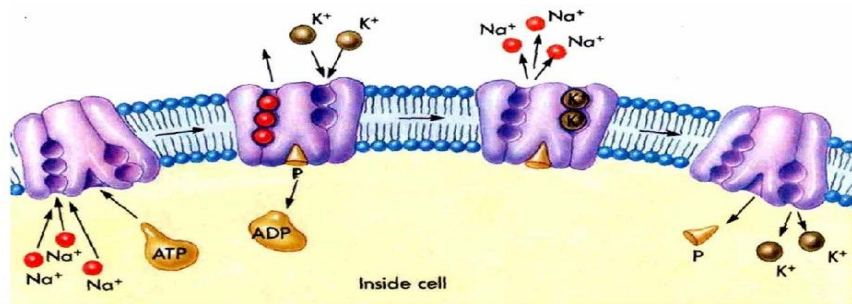
активный транспорт

Нервное поступление

- структурные аналоги жизненно важных химических соединений
- ГЛИКОЗИДЫ

пассивная диффузия

через эпителий ЖКТ



Ингаляционное поступление

Аэрозоль — это смесь фаз.



- После резорбции в кровь вещество в соответствии с градиентом концентрации распределяется по всем органам и тканям.
- По большей части вещества распределяются в организме неравномерно.
- Неодинаково и время пребывания ксенобиотиков в различных органах и тканях. Некоторые избирательно накапливаются в том или ином органе, ткани, даже клетках определенного типа.



Свинец, стронций	Депонируются в костях (Свинец, накопившийся в костях, практически не обладает биологической активностью)
Металлы, образующие ковалентные связи с белками и другими лигандами и т.д.	Образование ковалентных связей с биологическими молекулами и таким образом депонирование
Мышьяк (высокое сродство к кератину)	Депонируется в ногтях и волосах
ПАУ, некоторые хлорорганические инсектициды (ДДТ и т.д.).	Накопление липофильных веществ в жировой ткани

Выделение
через
легкие

Летучие вещества и летучие метаболиты нелетучих веществ
Переход летучего вещества из крови в воздух альвеол определяется градиентом концентрации или парциальным давлением между средами.

Почечная
экскреция

Благодаря хорошему кровоснабжению находящиеся в крови вещества, подлежащие выведению, быстро переходят в почки, а затем выделяются с мочой

Выделение
печенью

Печень выделяет химические вещества в желчь (желчные кислоты, желчные пигменты, электролиты).
Выделяющиеся вещества должны проходить через барьер, образуемый эндотелием печеночных синусов, базальной мембраной и гепатоцитами.
Процесс экскреции ксенобиотиков осуществляется в два этапа:

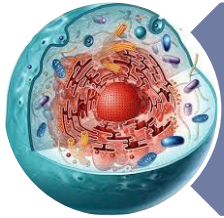
- захват гепатоцитами;
- выделение в желчь.

Другие
пути
выведения

с молоком кормящих матерей и секретом потовых, сальных, слюнных желез. В основе появления ксенобиотика в секрете желез лежит механизм простой диффузии

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ КСЕНОБИОТИКОВ

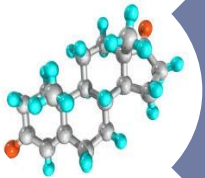
Способы токсического воздействия



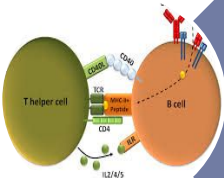
1. Изменение метаболизма клеток или тканей, связанное с нарушениями в организме и появлением определенной симптоматики.



2. Воздействие на клеточную ДНК, изменение генетической информации и ее реализация в виде злокачественной трансформации клетки.



3. Подражание действию естественных химических соединений (например, гормонов), функционирующих в организме.



4. Изменение активности иммунной системы у человека

Молекулярный уровень.

Нековалентное связывание

- происходит посредством формирования водородной, ионной связей или сил гидрофобного взаимодействия (силы Ван-дер-Ваальса) между молекулой-мишенью и ксенобиотиком. Формируется нестабильный комплекс, чему способствует довольно низкая величина энергии самой связи. В силу этого обстоятельства образование подобных комплексов обычно обратимо

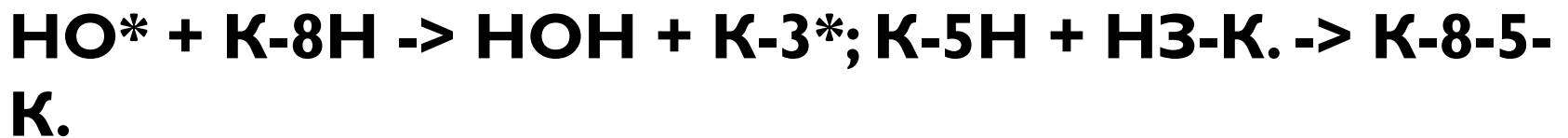
Ковалентное необратимое связывание

- Такое взаимодействие происходит путем образования прочной, ковалентной связи. Обычно сопряжено с изменением структуры и/или функции молекулы-мишени и по своему характеру является необратимым.
-

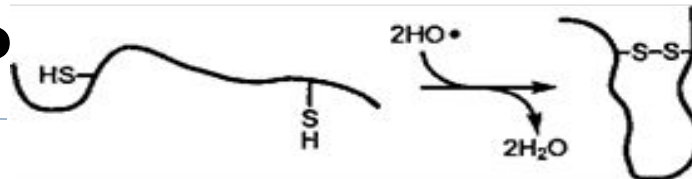


Стимуляция реакций дегидрирования.

Нейтральные, но имеющие неспаренные электроны, т.е. свободнорадикальные по своей природе молекулы ксенобиотиков, могут приводить к дегидрированию молекул-мишеней:



Данный процесс сопровождается формированием поперечных межмолекулярных связей типа белок—белок, ДНК-ДНК, ДНК-белок, а также внутримолекулярными разрывами полипептидной или полинуклеотидных цепочек. В липидной среде подобные воздействия связаны с инициацией реакций **перекисного о**



Стимуляция окислительно-восстановительных реакций.

В этом случае ксенобиотики могут выступать как доноры или акцепторы электронов, запуская редокс-реакции, что также ведет к изменению структуры молекул. Так как структура биологических макромолекул определяет их функцию, то описанные конформационные изменения макромолекул

Нарушение функции.

Подобное проявление может иметь место при катализе какой-то ферментативной реакции, при эффекте мимикрирования (подражания) ксенобиотиком действию некоторых гормонов (например, половых).



Изменение смысловой генетической информации.

Речь идет об информации, заложенной в триплетной нуклеотидной последовательности ДНК. Последнее может быть причиной мутаций, в том числе злокачественной трансформации клетки.

Образование антигенов.

Определенные изменения третичной структуры белков могут вести к появлению иных в конформационном отношении макромолекул, которые могут обладать антигенными свойствами, формировать ответную иммунную реакцию и являться причиной аутоиммунных заболеваний у человека



Механизмы репарации на молекулярном уровне.

- запуск обратных реакций
 - механизмы репарации повреждений в белках
 - гидролитическое расщепление поврежденных протеинов, обычно агрегирующих в большие надмолекулярные комплексы
 - Восстановление исходной структуры липидов требует также набора специфических ферментов (глутатионредуктаза, глутатионпероксидаза) и компонентов антиоксидант-ной системы (витамины С, Е, А, микроэлементы)
 - Механизмы репарации дефектов ДНК
-



Клеточный уровень.

Нарушение процесса экспрессии генов.

Чаще всего это выражается в нарушении транскрипции.

Это, в частности, может быть причиной внутриутробных нарушений развития плода и сопровождается появлением уродств.

Искажение внутриклеточной информации.

Этот механизм обычно реализуется путем модуляции активности киназ (фосфоорилаз), осуществляющих присоединение остатка фосфорной кислоты к белкам, и играет важную роль в передаче сигнала в клетку. Другим примером нарушений на клеточном уровне может являться эффект мимикрирования действия гормонов с помощью ксеноэстрогенов, а также ингибирование активности ферментов, расщепляющих естественные гормоны.



Изменение клеточной активности.

Это происходит путем изменения потенциалов действия в клетках нервной, мышечной тканей, изменения концентрации нейромедиаторов, рецепторных функций, внутриклеточной передачи сигнала и др.

Изменение внутриклеточного метаболизма.

Здесь два процесса играют доминирующую роль: окислительное фосфорилирование, сопряженное с синтезом АТФ, и поддержание на низком уровне концентрации внутриклеточного кальция.

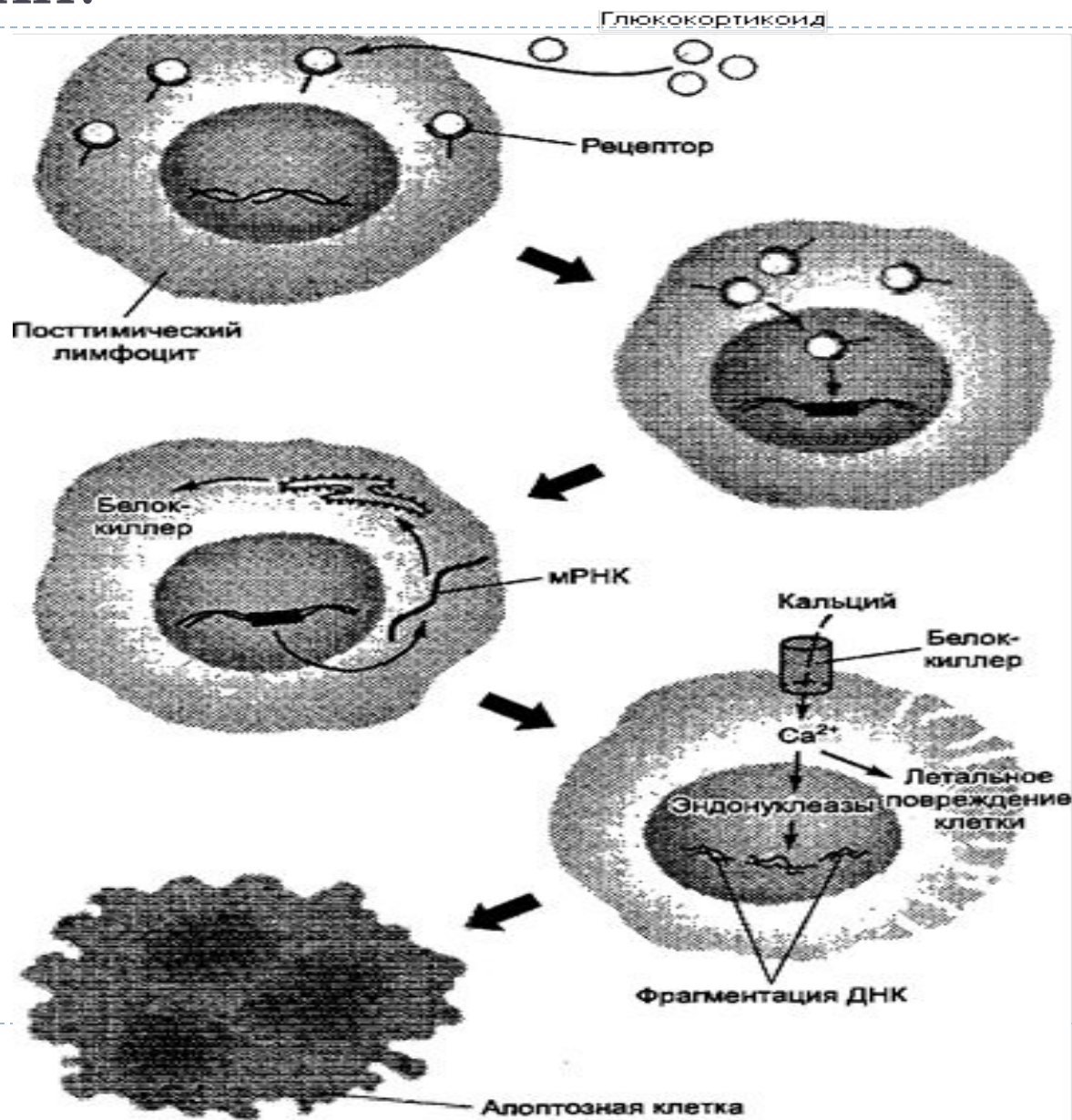


Механизмы репарации на клеточном уровне.

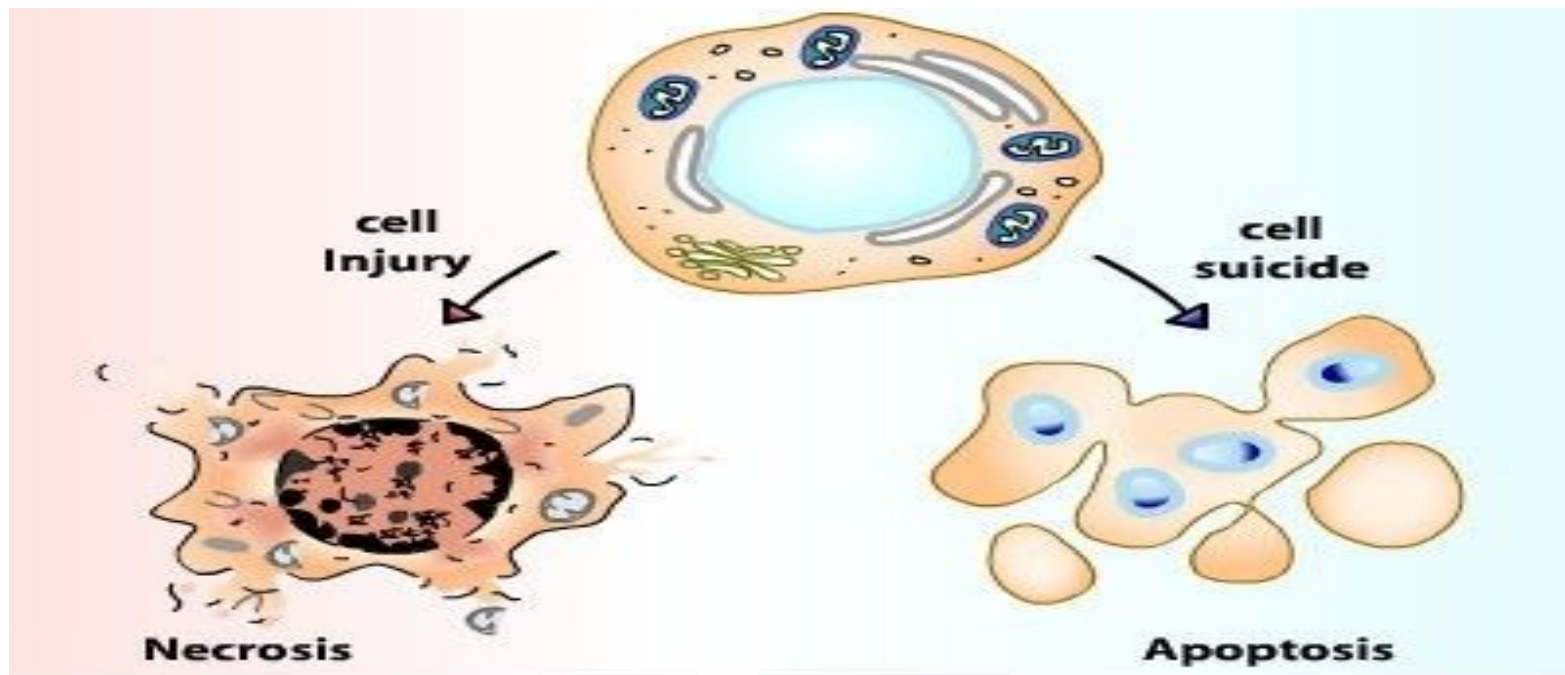
- В большинстве тканей поврежденные клетки уничтожаются и затем заменяются новыми за счет пула недифференцированных клеток.
 - Напротив, в дифференцированных клетках, например нервной ткани, это невозможно. В них происходит «косметический ремонт». В нервной ткани макрофаги удаляют клеточный детрит, шванновские клетки пролиферируют, продуцируя нейротрофные факторы. Фактор роста нервов стимулирует рост аксонов.
 - При грубых изменениях, вызванных действием повреждающих химических факторов внешней среды, в целом, возможны три исхода: апоптоз, некроз и канцерогенез — процесс злокачественной трансформации клетки.
-



Апоптоз — запрограммированная гибель клетки.

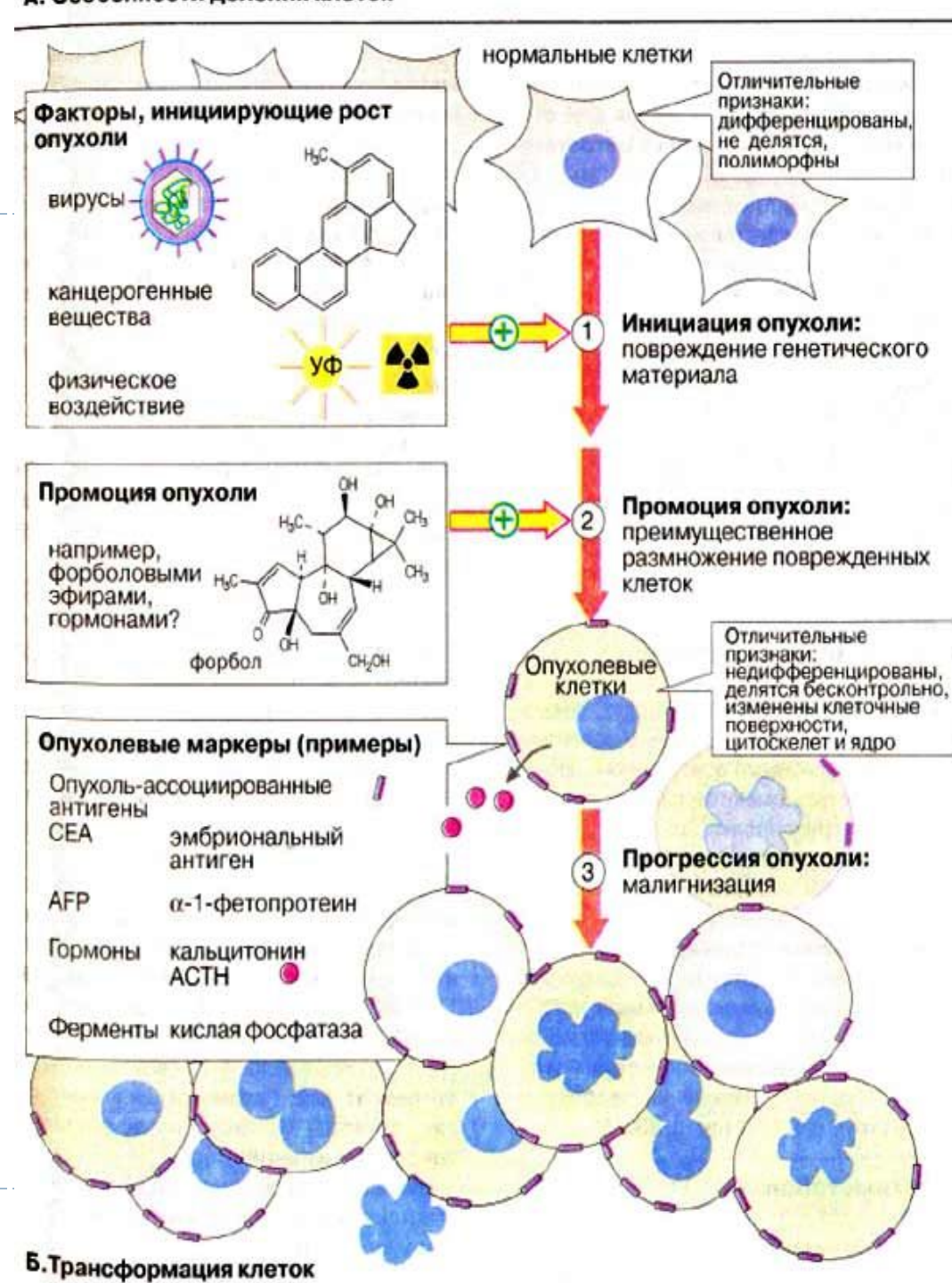


▣ **Некроз** представляет собой беспорядочную гибель клеток вследствие нарушения барьерных функций мембран, дискоординации ионного баланса цитоплазмы, нарушения циторхитектоники, а также лизиса клетки.



CELL DEATH:
NECROSIS VS. APOPTOSIS

Канцерогенез — сложный многостадийный механизм, в котором можно выделить три главные стадии: инициацию, пролонгацию и терминацию.



Канцерогены, влияющие на стадию инициации:

- проканцерогены бенз[а]пирен, ароматические углеводороды, диметилнитрозамин, винилхлорид и афлатоксины;
- первичные канцерогены к ним относятся сильные электрофилы (эпоксиды, ароматические имины, алкилирующие агенты);
- канцерогенные неорганические соединения (косвенные генотоксины) (никель, хром, кадмий)
- нехимические канцерогены (вирусы, ионизирующая радиация, УФИ)

Канцерогены, влияющим на стадию пролонгации

- минеральные соединения, которые стимулируют канцерогенез путем хронического раздражения ткани (асбест)
- гормоны;
- иммуносупрессоры;
- коканцерогены вещества, усиливающие действие канцерогенных соединений (сульфиты, этанол, катехол и др.)



□ Важная характерная черта ксенобиотиков - синергизм в их действии. Примеры канцерогенного синергизма: действие нитрозаминов с полихлорированными бифенилами (ПХБ), бенз[а]пирена с ртутью и др. Согласно имеющимся данным не существует даже очень малых доз ксенобиотиков, которые были бы не способны индуцировать рак из-за эффекта синергизма с другими соединениями.



4. ЭФФЕКТОРЫ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

- К этой группе ксенобиотиков относятся химические соединения, нарушающие нормальный гормональный баланс в организме человека и животных.
- ЭЭС делятся на три группы.



Антропогенные ЭЭС, или ксеноэстрогены

- Хлорорганические пестициды — ДДТ, хлордан, гепта-хлор, альдрин, дильдрин, гексахлорбензол, линдан, токсафен и др.

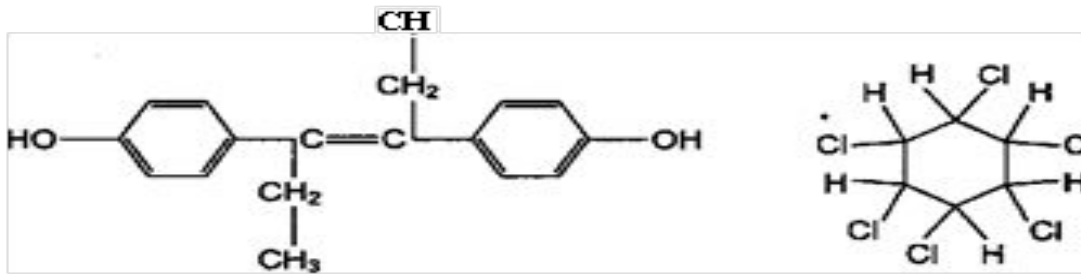


Рис. 3.6. Структура д-д-т (д-д-т) Рис. 3.7. Структура линдана

- Гербициды — алахлор, атразин, метрибузин и др. Широко применялись американскими вооруженными силами во время войны во Вьетнаме.


- Фунгициды - беномил, манеб, зинеб и др.
- Полихлорированные бифенилы (ПХБ).
- Диоксины и фураны — нежелательные побочные продукты при сжигании отходов; отходы целлюлозно-бумажных комбинатов, металлургических и химических заводов.
- Продукты распада алкилфенолов — химические компоненты, содержащиеся в пластмассах, например фталаты. Они широко используются в моющих средствах, красках, гербицидах и косметике.



три главных направления, по которым ЭЭС могут оказывать такие же эффекты, как и естественные эстрогены.

- они могут имитировать действие эстрадиола, связываясь с рецептором гормона и запуская цепочку реакций, свойственных нормальному действию гормона.
- ЭЭС в силу своей активности могут изменять структуру ферментов, которые расщепляют гормоны.
- стимулировать более мощный гормональный ответ из-за механизма аддитивности (увеличения активности друг друга)



-
- Известно, что весьма важную роль в реализации физиологических функций играют гормонрецепторные взаимодействия. Примером этого может быть AR-рецептор (андрогеновый рецептор).
 - Не менее важную роль в организме человека играет эстроген. С его действием связывают развитие опухолей у мужчин и женщин.
-
- 

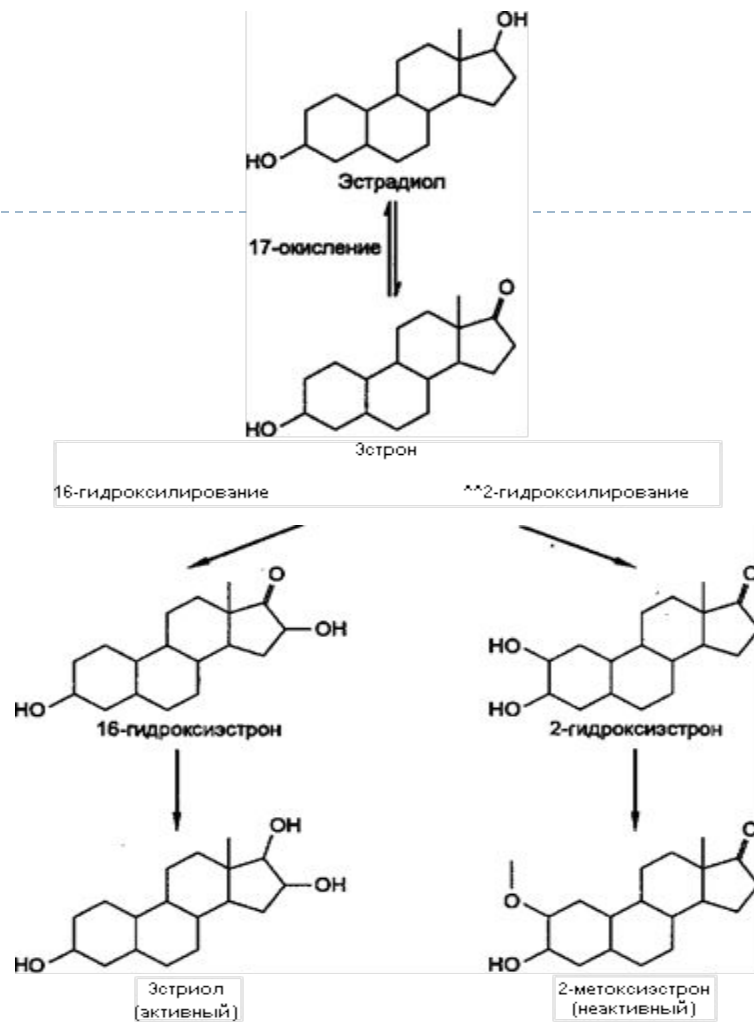


Рис. 3.10. Схематический путь метаболизма эстрогена

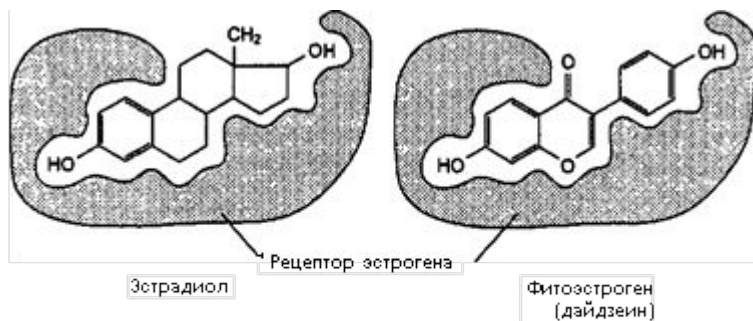


Рис. 3.12. Эффект мимикрирования фитоэстрогенами действия половых гормонов у человека

- По своей структуре фито-эстрогены, например генистеин, дайдзеин, очень похожи на основной эстроген организма — 17- β -эстрадиол, в силу чего они могут соединяться с рецептором полового гормона, подражая (мимикрируя) его действию .

Основные последствия воздействия ЭЭС на человека

- Нарушение репродуктивной функции у мужчин и женщин
- Нарушение полового развития, злокачественные новообразования мочеполовой системы у мужчин
- Рак молочной железы
- Эндометриоз
- Угнетение иммунной системы
- Гипертрофия щитовидной железы
- Нарушение психомоторного развития детей



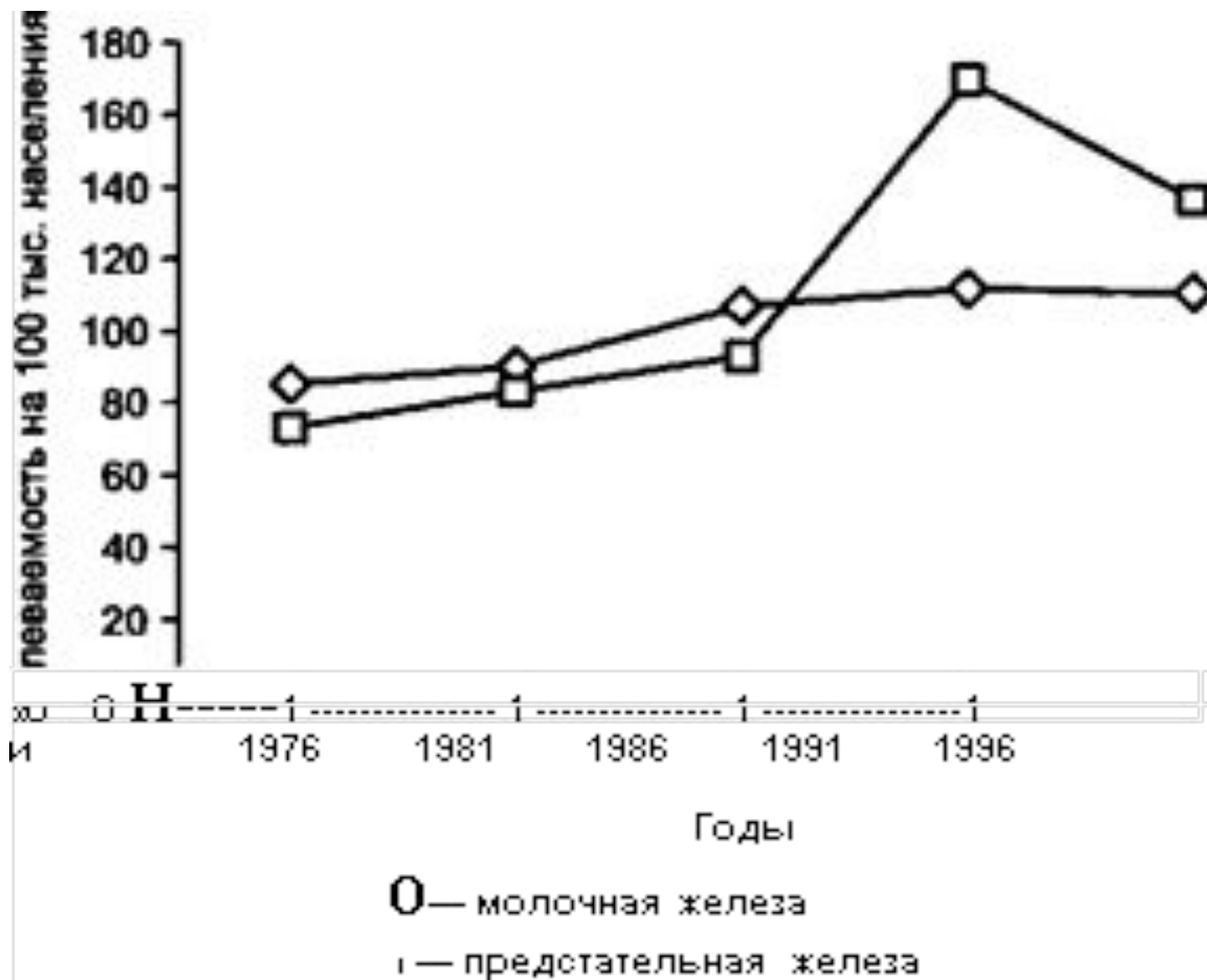


Рис. 3.13. Заболеваемость раком молочной и предстательной желез

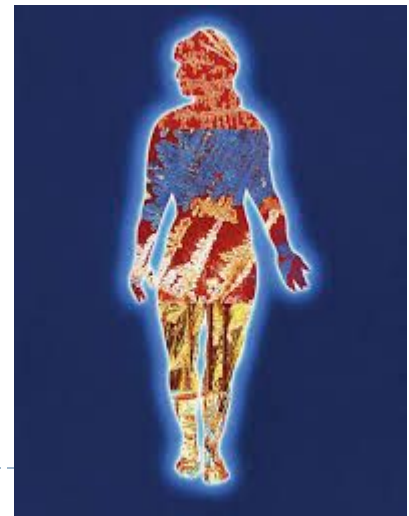
5. МНОЖЕСТВЕННАЯ ХИМИЧЕСКАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

Множественная химическая чувствительность (МХЧ) — приобретенное экологическое заболевание, характеризующееся множественными признаками нарушений функционирования нескольких органов (обычно не меньше двух), встречающееся в ответ на воздействие нескольких химически неродственных соединений в дозах, значительно ниже установленных уровней.

Средний возраст больных — 40 лет

Чаще болеют женщины

Распространенность составляет 2—10%.



МХЧ — полисимптоматический синдром

Нейропсихологические заболевания

- Синдром MCS
- Депрессии
- Мигрени и другие головные боли
- Рассеянность внимания
- Судороги

ЛОР-заболевания

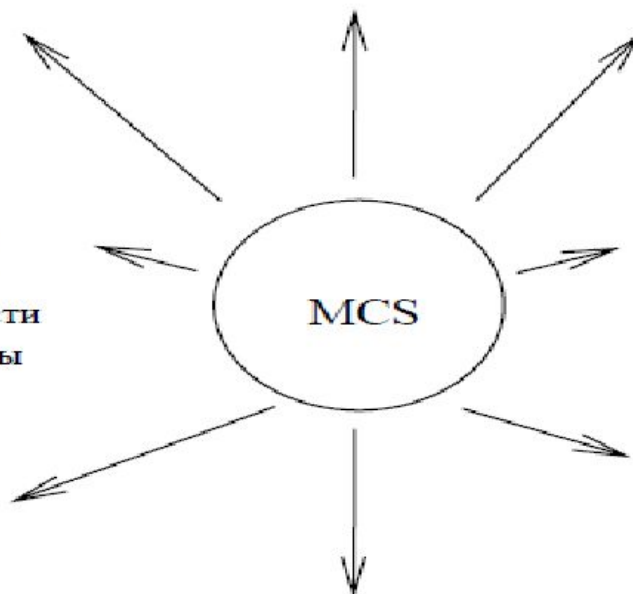
- Синуситы
- Полипы
- Возвратные отиты

Смешанные синдромы

- Синдром хронической усталости
- Внутренние синдромы
- Синдром войны в Персидском заливе

Кожные заболевания

- Экзема
- Крапивница
- Другие сыпи



Заболевания сердечно-сосудистой системы

- Аритмия
- Гипертензия
- Гипотензия
- Синдром Рейно

Заболевания дыхательных путей

- Астма
- Синдром реактивной дыхательной дисфункции

Гастроинтестинальные заболевания

- Рефлюкс
- Раздраженный кишечник

Заболевания соединительной и костно-мышечной тканей

- Фибромиалгия
- Кистевой туннельный синдром
- Артриты
- Волчанка
- Синдром дисфункции височно-челюстного сустава

- Гиперчувствительность к химическим агентам может последовать за вирусными заболеваниями типа инфекционного мононуклеоза или вирусной пневмонии, а также после сильных нервных потрясений.

На развитие МХЧ влияют многие факторы:

- генетические
- неполноценная диета
- ожирение
- пол
- возраст
- сопутствующие заболевания печени и почек
- нарушения эндокринной системы
- стрессовые факторы окружающей среды (измененная температура, дефицит кислорода, шум).



Непосредственными химическими индукторами МХЧ могут быть:

- Терпены – естественные летучие соединения растительного происхождения, имеющие характерный запах (например, аромат свежих сосновых игл, цитрусовых, эвкалипта, жасмина).
 - углеводороды — компоненты природного газа, продукты сгорания бензина.
 - синтетические стимуляторы созревания плодов. Например, бананы могут освобождать потенциально вредный стимулятор созревания — газ этилен
 - изделия, содержащие формальдегид, — пластмассы, древесностружечные плиты, изолирующие материалы (строительная пена), синтетические ковры, фанера, латексные краски, моющие средства, средства для укладки волос, шампуни;
-




-
- парфюмерные изделия — духи, дезодоранты, аэрозоли, душистое мыло, лак для ногтей, растворители для чистки одежды
 - пестициды,
 - искусственные красители и ароматизаторы;
 - хлорированная питьевая вода.




Патогенез МХЧ

- Триггерным механизмом, как считают, является аденилатциклазная система клеток слизистой носа, которая запускает цепочку реакций в ответ на запах или связывание ксенобиотика.
 - Есть указания на то, что фенольные соединения, входящие в состав растительной пищи, парфюмерных изделий, табачного дыма, а также пестициды способны активизировать освобождение арахидоновой кислоты и таким образом стимулировать развитие воспалительного ответа. Некоторые фенолы пролонгируют действие адреналина и норадреналина, препятствуя их окислению (инактивации). Адреналин вызывает признаки тревоги, изменения настроения и т.д.
-



-
- Помимо этого, происходит образование эйкозаноидов (производных эйкозановой или арахидоновой кислоты), простагландинов, простациклинов и тромбоксанов, и таким образом ускоряется воспалительный ответ.
 - Вовлечены также иммунная система, лимбическая система мозга и механизмы детоксификации ксенобиотиков.
-
- 


Основными характеристиками МХЧ являются:

- пороговый эффект;
 - вовлечение в патологический процесс фактически любой системы организма или чаще нескольких систем одновременно;
 - сенсibilизация к широкому диапазону агентов окружающей среды;
 - последующий рецидив заболевания, вызываемый более низкими уровнями ксенобиотика по сравнению с теми, которые служили индукторами на начальной стадии болезни;
 - постепенное снижение порога чувствительности;
 - распространение повышенной чувствительности к другим, часто химически не сходным веществам.
-
- 

-
- Принципы лечения МХЧ только разрабатываются. Лечение включает изолирование от факторов-промоторов, психофизиологическое воздействие, адаптационные сеансы к промоторам при контроле состояния иммунной системы.



6 ХРОНИЧЕСКАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ

- В отличие от острой интоксикации хроническая возникает и развивается очень медленно, постепенно. Начальные проявления этой патологии — общая вялость и слабость. Сон становится тяжелым, а при пробуждении человек не испытывает бодрости. При работе быстро наступает утомление, наблюдается рассеянность. Ухудшаются память и острота восприятия. Могут появиться тяжесть и тупые боли в голове во время физического напряжения, работы. Возрастает потливость рук, ног, в подмышечных впадинах, а иногда всего тела. Снижается аппетит. Ослабевает половая активность.
-
- 

- У женщин возникают головокружения, возрастает нервозность. Может появиться ломкость волос, пропадает их блеск, усиливается выпадение. Понижается, особенно у пожилых, тургор кожи, что проявляется в долго остающихся на лице складках после сна.
- Симптомы ухудшения общего самочувствия часто появляются не одновременно. У одних индивидуумов отмечаются одни симптомы, у других — иные. Они медленно нарастают по интенсивности.



-
- Человек привыкает к ним и продолжает работать, считая себя здоровым, несмотря на неприятные ощущения. При этом он взбадривается кофе, курением, а нередко и спиртным, начинает принимать стимулирующие препараты (такие, как пантокрин, настойки элеутерококка, аралии, лимонника, женьшеня и др.). Но все это дает лишь временный эффект улучшения самочувствия, в то время как хроническая интоксикация медленно усиливается.



□ Позже к названным симптомам присоединяются другие, ухудшающие самочувствие. Это отдельные симптомы аллергических и воспалительных заболеваний, проявления недостаточности работы тех или иных систем организма, ослабленных длительной интоксикацией. Появляется зуд отдельных участков кожи, ее покраснение, инфильтраты. Все это возникает, как правило, нерегулярно и обычно быстро исчезает. В ответ на действие пыли при уборке квартиры может быть раздражение слизистых оболочек носа и глаз, что проявляется в виде насморка, чихания или слезотечения и т.д.



□ Суммарно все эти симптомы объясняются раздражением кожи и слизистых оболочек, скоплением в них в повышенных концентрациях токсических веществ. Незначительные переохлаждения могут вызывать кратковременные несильные ознобы, покашливания, першение в горле. Обычно эти неприятные симптомы вскоре исчезают, и настоящее простудное заболевание не развивается.






- Часто на относительно хорошую пищу возникают диспептические нарушения — боль в желудке после приема пищи, тошнота, жидкий однократный стул, спастические боли в кишечнике. Они симулируют симптомы пищевого отравления. После тяжелой работы могут кратковременно появляться отеки нижних конечностей или боли в суставах. Нервные напряжения приводят к небольшому и кратковременному повышению давления, которое после непродолжительного отдыха нормализуется.



NOPIY.RU



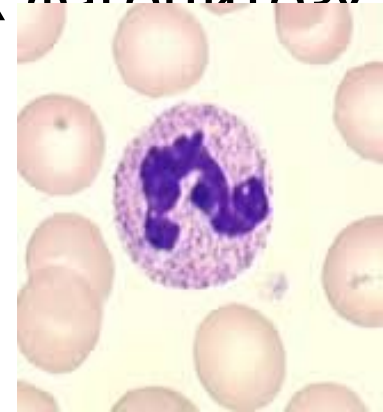
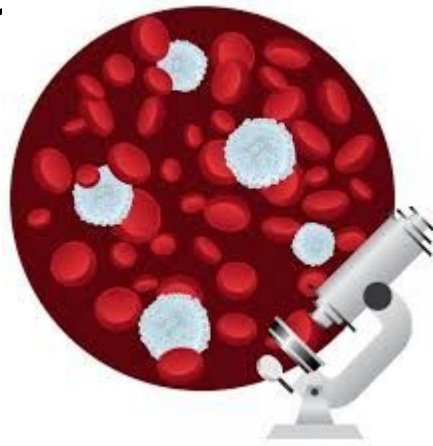
-
- Минимальный прием спиртного вызывает быстропроходящие боли в желудке. При нерегулярном приеме пищи появляются запоры, сменяющиеся послаблениями желудка. Все это быстро входит в норму при нормализации питания.
 - Эти симптомы говорят о слабости тех или иных систем организма, отравленных токсинами, которые в стадии напряжения начинают не полностью справляться со своими функциями.
-
- 

□ На следующем этапе развития хронической интоксикации оказывается, что та или иная система организма настолько истощена, что могут прогрессировать хронические заболевания: аллергические, воспалительные и др. Любая острая патология, с которой ослабленный интоксикацией организм не может полностью справиться, переходит в хроническое течение.



Существенные и стойкие изменения в картине крови

- Сниженный уровень лейкоцитов за счет снижения количества нейтрофилов, умеренный лимфоцитоз.
- Отмечаются изменения в нейтрофилах: в цитоплазме этих клеток обнаруживается патологическая зернистость, чаще встречаются клетки с атипичными ядрами.
- Снижается способность нейтрофилов к фагоцитозу.



Лечение

- Основным способом лечения этой патологии является поиск и устранение этиологического фактора.
- Помимо этого, обязательными являются детоксикационная терапия, стимуляция декорпорации ксенобиотиков, нормализация метаболизма и общеукрепляющее лечение.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!