

ӘСКЕРИ КАФЕДРА

Әскери токсикология, радиобиология, ЯҚ және ХҚ-
дан медициналық қорғаныс
Қызметтік қолданысқа

Д Ә Р І С

№ 4 ТАҚЫРЫП.
"ТОКСИКОДИНАМИКА".

■ **Токсикалық әсердің механизмі.**
Токсиндердің белокпен, нуклеин қышқылдарымен, мембрана липидтерімен, қозу мембраналарының реактивті құрылымдарымен қарым – қатынасы.

Токсикодинамика - бұл токсикалық әсердің механизмі, токсикалық процесстің әртүрлі формаларының көріністері мен даму заңдылықтарын қарастыратын және оқытатын токсикология бөлімі.

I. Токсикалық әсердің механизмі.

Молекулярлы деңгейде токсиканттың организммен байланысының нәтижесінде туындайтын токсикалық процесті **токсикалық әсердің механизмі** деп атайды.

Әсер ету механизмі негізінде биологиялық субстратпен токсиканттың физико-химиялық және химиялық байланыс реакциялары жатыр. Физико-химиялық эффектпен жүретін токсикалық процесс организмде, тінде, жасушаның белгілі компарменттерінде токсикант таралуымен қамтамасыз етіледі. Бұнда олардың физико-химиялық құрамы өзгереді. Солай ксенобиотиктер қатарындағы полярлы емес молекулалар: көмірсутектер, спирттер, эфирлер, галогенденген көмірсутегі, төмен молекулалы циклдық көмірсутегі - қозушы биологиялық мембрананың липидті бикабаттарында жиналады. Бұл кезде көлем тұтқырлық, мембраналардың иондарға өткізгіштігі өзгереді және олардың физиологиялық қасиеттері модифицирленеді. Қышқылдар, сілтілер тіннің, жасушаның сулы фазасында еріп, рН ортаны өзгертеді. Интенсивті әсер еткенде макромолекулалардын денатурациясына және бұзылуына әкелуі мүмкін.

Бұл эффект түрінің ерекшелігі – таксикант әсерінде спецификалығының болмауы. Заттардың токсикалығы физика – химиялық қасиеттерімен анықталады (май/су жүйесінде таралу коэффициент көлемімен, диэлектрлік өткізгіштік константасы, диссоциация константалары және т.б.).

Токсикалылықтың негізінде ең жиі тірі жүйенің субстрат-компоненттерімен токсиканттың химиялық реакциялары жатыр.

Токсикологияда (фармакологиядағы сияқты) таксикант (дәрі) химиялық әсерлесуге түсетін тірі (биологиялық) кез келген структуралық элемент **”рецептор”** терминімен анықталады. XX ғасырдың басында Пауль Эрлих (1913) химеобиологияға осы түсінікті енгізді.

Рецепторлар “мылқау ” және белсенді болуы мүмкін.

- **“Мылқау ” рецептор** – бұл биологиялық жүйенің структуралық компоненті, затпен өзара әрекеттесу кезінде жауап реакциясын қалыптастырмайды (мысалы, мышьякпен шаш, тырнақ құрамына кіретін ақуыздың байланысуы, немесе сальник және тері асты клетчатканың май жасушасының липидті вакуолінде ДДТның еруі).
- **Белсенді рецептор** – биологиялық жүйенің структуралық компоненті, таксикантпен өзара әрекеттесу кезінде токсикалық процесс тудырады (мысалы, цитохромоксидазаның белсенді орталығы синильді қышқылмен әрекеттесуі жедел улануға алып келеді).

Биялогияда “рецептор” термині эндогенді биореттеуші-молекулалармен (нейромедиаторлар, гормондар, субстраттар және т.б.) таңдаулы әрекеттесуге қабілетті және реттеуші сигналдарды тасымалдауға қатысатын құрылымдарды белгілеуге қолданылады.

Терминологиялық ауырлықтан құтылу үшін, токсикантпен әсерлесуде токсикалық процестудыратын ағзаның құрылымдық элементін белгілеу үшін “рецептор” терминінің орнына қазіргі кезде “құрылым-нысана” термині қолданылады.

■ Токсикалық әсер етуге мыналар нысана (рецепторлар) болады:

- жасушааралық кеңістіктің құрылымдық элементтері;
- организм жасушаларының құрылымдық элементтері;
- жасушалық белсенділікті реттеу жүйесінің структуралық элементтері.

- Кез келген жасуша, тін, ағзада әртүрлі потенциалды рецепторлардың (құрылым-нысана) көптеген мөлшері бар. Сондықтан рецептордың бір түрінен токсиканттың байланысуы ішкі ортада концентрациясының белгілі диапазонында таңдаулы болып табылады. Биожүйеде токсикант концентрациясының көбеюі бір тип байланысқан рецепторлардың көбеюіне ғана емес, рецептор түрлерінің спектрінің кеңеюіне, нәтижесінде оның биологиялық белсенділігінің өзгеруіне әкеледі. Ол көптеген зертеулермен дәлелденген токсикологияның фундаментальды жағдайы.

Постулаттар қолданылады:

- токсикантпен қарым-қатынасқа түскен белсенді рецепторлар саны неғұрлым көп болса, соғұрлым заттың токсикалық әсері айқын болады;
- заттың "мылқау" рецептормен байланысу мөлшері неғұрлым аз болса, ол белсенді рецепторларға неғұрлым эффективті әсер етсе, организмнің гомеостазын ұстап тұру үшін зақымдалатын биологиялық жүйе және рецептор маңыздылығы неғұрлым үлкен болса, соғұрлым токсикалығы жоғары болады.

Көбінесе токсикалық процесс химиялық заттар ақуыздар, (ақуыздардың структуралық бұзылысы, энзимнің белсенділігінің бұзылуы), нуклеин қышқылы, биомембрана липиді, эндогенді биорегуляторлардың селективті рецепторларына әсер ету нәтижесінде дамиды.

Осындай әсер ету нәтижесінде жасушалар бұзылады (цитотоксикалық әрекет) немесе қызметінің реттелу механизмі бұзылады.

II. Токсиканттардың ақуыздармен (белоктармен) байланысуы

Ақуыздардың негізгі қызметтері:

- транспорттық
- құрылымдық
- энзиматикалық

Токсикалық эффект осы қызметтердің біреуі бұзылған кезде дамуы мүмкін. Токсиканттардың энзимаға ингибиторлы әсері маңызды болып табылады.

Энзималардың белсенділігінің тежелуі токсикант құрылысына байланысты әртүрлі жолдармен жүреді. Мүмкін:

- ферменттің ақуызды бөлігінің денатурациясы (конфигурацияның өзгеруі)
- ферменттің белсенді орталығының блокадасы
- коэнзиммен (оның байланысуы, қордың жоғалуы)
конкуренция
- аллостерикалық орталықпен өзара байланысуы
- субстраттармен өзара байланысуы
- ферменттік белсенділік активаторларының байланысуы

- Белокты денатурациялаушы заттар қатарына күшті сілтілер, қышқылдар, тотықтырғыштар, ауыр металл иондары жатады. Денатурация негізінде апоферменттің екіншілік, үшіншілік, төртіншілік құрылымын тұрақтандыратын ақуыз ішілік байланыстың бұзылуы жатыр. Көбінесе токсиканттар COOH-, NH-, OH-, SH-топ ақуыздарымен байланысады. Көптеген SH-тобымен байланысатын токсиканттарды **тиолды улар** (қорғасын, сынап, люизит) деп атайды.
- Жоғары токсикалық қосылыстардың бірқатары энзимдердің белсенді **“орталығымен”** олардың белсенділігін тежеп байланысуға қабілетті. Оларға холинэстераза ингибиторлары (ФОС, карбаматтар және т.б.), аконитаза ингибиторлары (метоболиттер фтор, хлоруксусты қышқыл) жатады. Көптеген токсиканттар энзимның простотетикалық тобымен байланысу арқылы олардың белсенділігін жабады.

- Бірқатар ферменттер активаторлар көмегімен ғана жұмыс істейді. Олардың қатарына көбінесе металл иондары жатады: Mg, Mn, Co, Zn, Cu, Ca және т.б. Осы иондарды ортадан алып тастау ферменттердің белсенділігінің айтарлықтай төмендеуімен жүреді. Осы механизм бойынша токсикалық әсер көрсететін хелатирлеуші агенттер болып табылады. Жоғары токсикалылықтарға – гидроксизохинолиндер және дитиокарбоматтар туындылары жатады. Дитиокарбоматтар спирт метаболизмінің маңызды энзимін - альдегид-дегидрогеназаны белсендіретін Cu иондарымен байланысады. Кейбір Mn, Co-пен кешен түзетін дитиокарбомат туындылары фунгицидтер ретінде қолданылады.
- Ағзада өтетін көптеген процестер ферментативті болғандықтан, ферменттердің белсенділігін тежеу әртүрлі көрініс беретін интоксикацияның пайда болуының ең жиі себебі.

III. Токсиканттардың нуклеин қышқылдарымен өзара байланысы

- **Дезоксирибонуклеин қышқылы-** жасушаның хромосомдық аппаратының негізгі компоненті. Рибонуклеин қышқылы жасушада үш пула құрайды – ақпараттық, тасымалдаушы, рибасомалық РНҚ. Олардың қызметі – белок синтезіне қатысу.
- **Нуклеин қышқылымен химиялық әрекетке түсетін заттар қатарына:** нитраттар, күкіртті, азотты, оттекті иприттер, этиленоксид, этиленимин, гидразин және оның туындылары, гидроксилламин, нитрозаминдер, аденокидтер, полициклдік көмірсутек, афлотоксин метоболиттері, мышьяк қосындысы, алтын және тағы басқа көптеген заттар. Бұл токсиканттар пуриндік және негізі пиримидиндік аминотоптарымен және нуклеин қышқылы молекуласының көміртегі-фосфаттық негіздерімен ковалентті байланыс түзеді. Бұл кезде олардың қасиеттерінің бұзылысы жүреді.

- Көптеген ксенобиотиктер ДНҚ-мен ковалентті емес байланыс құрады. Бұл кезде макромолекулалардың конформациясы өзгереді. Нуклеин қышқылдарына ұқсастығы жоғары акридин туындыларының ДНҚ молекуласының қатар екі тізбегінің ортасына кіріп құрылысын өзгертетіні белгілі. Этидиумбромид пен профлавин және т.б. әсер ету механизмі де осылай жүреді. Антрациклин, хлорахин, актиномицин және басқа антибиотиктер де нуклеин қышқылымен ковалентті байланыс құрмай конформациясын өзгертеді.
- ДНҚ және РНҚның бұзылуы токсикант дозасына байланысты және белок синтезінің, клеткалық бөліну және тұқым қуалаушы ақпараттың берілуі үрдістерінің бұзылуымен жүреді.

IV. Токсиканттардың мембрана

липидтеріне әсер етуі

Липидтер —молекуланың химиялық қатынасында инертті, сондықтан да токсикантпен қатынасы негізінен физико — химиялық сипатта. Липидтердің негізгі қызметі — биологиялық мембрананы түзуі. Липидтердің құрылымын өзгертетін, липидтер молекуласы аралығын қатынасын (гидрофобты байланыс) бұзатын заттар биологиялық мембрананы бұзады, сондықтан **мембранотоксиканттар** деп аталады. Олардың қатарына көптеген спирттер, галогенирленген көмірсулар, бензол, толуол, детергенттер (беткей-активті заттар: сабын, сапониндер), тотықтырғыштар, сілтілер және тағы басқа денатурациялаушы агенттер, сонымен қоса фосфолипазды белсенділікке ие (жылан уы т.б.) улар жатады. Мембрананың құрылымдық бүтіндігінің бұзылуы нәтижесінде деформация дамып, жасуша лизисі және өлуі болады. Сапониттердің эритроциттер мембранасына әсері нәтижесінде гемолиз дамиды. Аз дозада ОЖЖ нерв жасушаларының қозу мембранасына әсер етіп, органикалық ерітінділер, спирттермен **седативті —гипноздық** әсер тудырады.

V. Қозу мембранасының реактивті құрылымымен әрекеттесуі

Қозу мембрананың реактивті құрылымдары – эндогенді биологиялық белсенді заттарға (нейромедиаторлар, гормондар және т.б.) селективті рецепторлары және иондар каналы. Олар биологиялық мембрананың құрылымына кіретін ақуыз молекулаларының ұйымдасқан кешені болып табылады. Ион каналы және рецепторлық құрылымдар кей жағдайда бір жүйе сияқты қызмет етеді. Мембрананың селективті рецепторларының келесі түрлерін ажыратады:

- тікелей ион каналын қалыптастырушы
- G – протеинмен байланысқан
- тирозинкиназды белсенділікке ие
- рецептор аралық тор құраушы

1. Ион каналын қалыптастырушы рецептор.

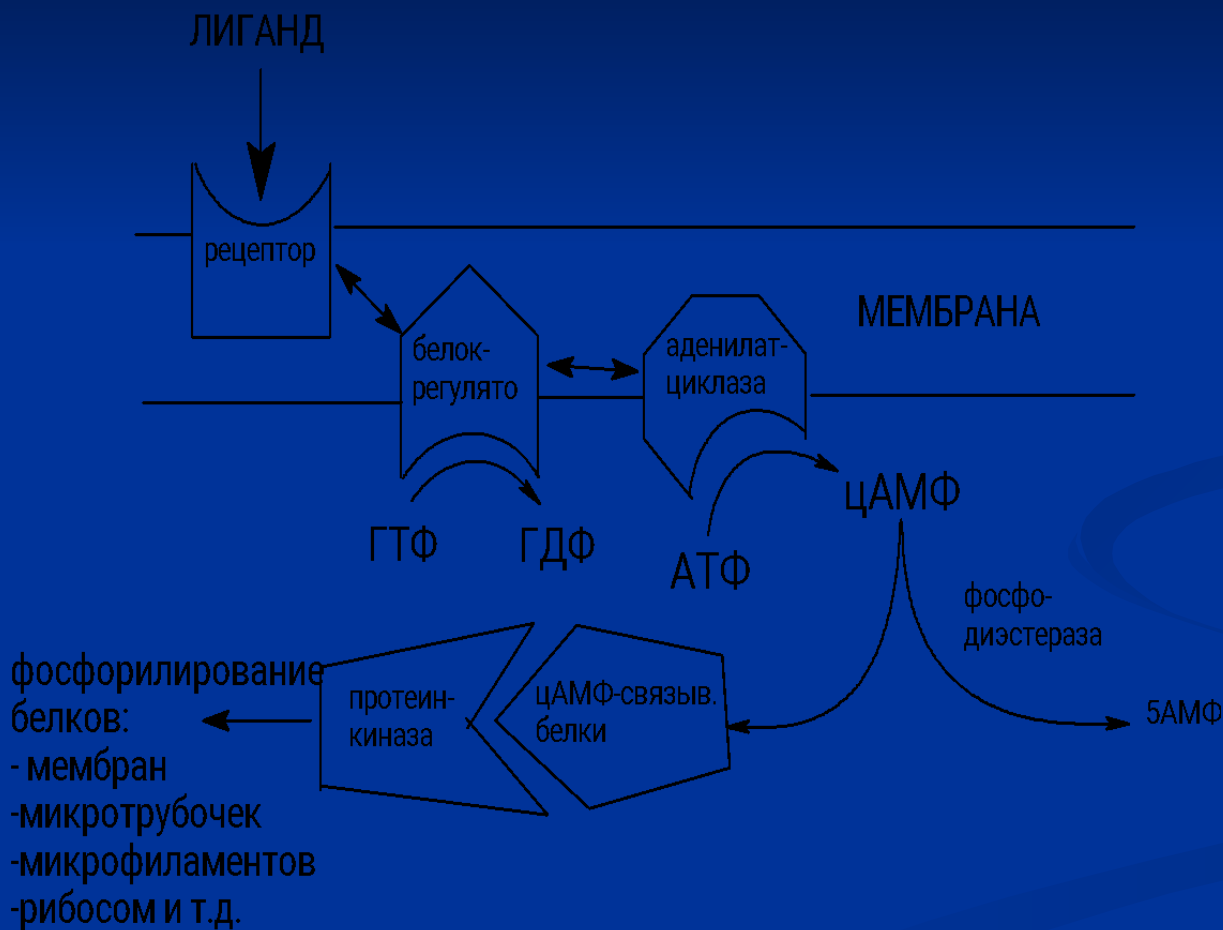
■ Белгілі канал құраушы рецепторлар қатарына ацетилхолиннің (Н - холинорецептор) некатинсезімтал рецепторлары, ГАМК-эргиялық, глицинэргиялық рецепторлар жатады. Аталғандардың біріншісі Na^+ ионының, қалған екеуі Cl^- ионының каналы болып табылады. Осы рецепторларға әсер ететін көптеген заттар белгілі. Мысалы, курарин, никатин, анабазин (холинорецепторларға әсер етеді), бициклофасфаты, норборнан, пикротоксинин (ГАМК рецепторларға әсер етеді), стрихнин (глицин рецепторларына әсер етеді).

■ Осы топқа қозу мембранасының Na^+ -, K^+ , Ca^{2+} -каналдарын жатқызуға болады, тек әзірге оларға эндогенді химиялық антогонистер табылмаған. Сондада ион каналдары жануар текті жоғары токсинді улардың байланысуының рецепторлы аймағы бар, оларға: тетродотоксин, сакситоксин, батрахотоксин және т.б жатады.

2. G-протеинмен байланысқан рецепторлар.

Организмде молекулалық деңгейде реттеуші сигналдардың берілуінің ерекше варианты эндогенді лигандтардың G-протеинмен ассоцирленген рецепторларымен әсер ету механизімімен көрсетілген. Осындай тип рецепторлары қатарына мускаринсезімтал холинэргиялық рецепторлар (M - холинорецепторлар), α және β -адренорецепторлар және т.б. жатады.

G-протеин көмегімен сигналдардың берілу жүйесінің қызмет етуі β -адренорецепторлар мысалында қарастырылған (13 сурет).



Сурет 13. G-протеинмен байланысқан рецептор жүйесімен сигнал өткізу сызбасы

- Токсиканттар сигнал өткізудің кез келген кезеңінде рецепторларға, аденилатциклазға және т.б. әсер ету арқылы берілуді бұза алады. Мысалы, холералық және көкжөтелдік токсикант оның ГТФ молекуласымен байланысуынан кейін G-протеиннің АДФ-рибозирленуін тудырады. Нәтижесінде аденилатциклазаның тұрақты белсенуі және шырышты қабаттың сәйкес жасушаларының қозуы дамиды.
- Қазіргі кезде осы тип рецепторларымен таңдаулы байланысатын шығу тегі синтетикалық және табиғи заттардың көптеген түрлері белгілі. Олардың арасында көптеген дәрілік заттар (холинэргиялық, катехоламинэргиялық, серотонинэргиялық препараттар) бар, олармен интоксикация шамадан тыс қозу және рецепторлар блокадасы кезінде де дамиды.
- Осыған психодислептикалық белсенділікке ие заттардың үлкен тобы да жатады (диэтиламид лизергин қышқылы, псилоцин, псилоцибин, буфотенин, мескалин, хинуклидинилбензилат - BZ т.б.).

3. Тирозинкиназды белсенді рецепторлар.

Осы рецепторлар тобына негізінен инсулин және өсу гормоны рецепторы жатады. Жасушалардың белсенділігіне әкелетін бастапқы белгі болып тирозин молекуласымен жасуша ішілік ақуыздардың фосфорилирленуі табылады. Осы түр рецепторларына таңдаулы әсер ететін токсиканттар әлі белгісіз.

4. Рецептор аралық тор түзуші рецепторлар.

Осы түрге жататын рецепторлардың ішінде антиденелердің (иммуноглобулдер) Fc-фрагментіне (fragment crystalline) рецепторлары зерттелген. Осы түр рецепторына әсер етумен биологиялық белсенді заттар экзоцитозын, негізінен, антигендік қасиетке ие, химиялық заттарға анафилактикалық реакция негізінде жатқан бұлтты жасушалардан гистаминды байланыстырады.

• Цитотоксикалықтың жалпы механизмдері.

Заттардың токсикалық әсері негізінде жасушалардың функционалдық немесе құрылымдық-функционалдық зақымдалуы жатыр. Бұл кезде бүтін организм жағынан дамитын эффектердің әртүрлілігі жасушалардың ұйымдасуының күрделілігімен, жасушалық формалардың көптүрлілігімен байланысты. Эволюция процесінде қалыптасқан ағзалар мен тіндерді түзетін жасуша түрлерінің құрылымдық және қызметтік ерекшеліктеріне байланысты әртүрлі жасушалардың токсиканттарға сезімталдығы мың есе бөлек мүмкін. Осыған қарамастан, негізгі қасиеттердің жалпыға бірігуі ксенобиотиктердің цитотоксикалық әсер етуі негізінде жатқан жалпы механизмдерді бөліп алуға мүмкіндік береді:

- энергиялық алмасу бұзылысы;
- жасушада бос-радикалдық үрдістердің активациясы;
- жасуша мембранасының зақымдалуы;
- жасуша ішілік кальций гомеостазының бұзылысы;
- ақуыз синтезі және жасушылық қысым бұзылысы.

Бұл механизмдер бір-бірімен тығыз байланысты. Кейде олардың біреуі бастаушы болып, ары қарай жасуша зақымдалуында басқалары маңызды болып табылады. Жиі екі немесе бірнеше аталған механизмдер бір-бірімен «табалдырықтық шеңбер» типі бойынша байланысқан.

Биоэнергетика үрдістерінің бұзылысы

Жасушалардың тіршілігі - күрделі молекулалардың (нуклейн қышқылы, ақуыз, полисахарид, липид т.б.), яғни жоғары энтальпия және төмен энтропиялы құрылымдардың синтез үрдісі. Энергия жұтылуымен жүретін синтетикалық үрдістер біруақытта оның босатылуымен жүретін реакцияларсыз мүмкін емес. Организмде мұндай реакциялардың негізгі түрі энергияға бай заттардың гидролиздік ыдырауы болып табылады, олардың құрамында пирофосфатты байланыстар (макроэргтар) бар: аденозинтрифосфор қышқылы (АТФ), аденозиндифосфор қышқылы (АДФ), гуанозинтрифосфор қышқылы (ГТФ), цитозинтрифосфор қышқылы (ЦТФ), уридинтрифосфор қышқылы (УТФ), ацилфосфат т.б. Сонымен, жасушаның энергетикалық мүмкіншіліктері макроэргтар қорымен, ең алдымен – АТФ-пен анықталады. Жасушаларда АТФ-тың белгелі деңгейінің ұстап тұрылуын қамтамасыз ететін үрдістер энергиялық алмасу негізін құрайды.

Организмде макроэргтардың түзілуін қамтамасыз ететін биологиялық жүйенің негізгі элементтері:

- жасушаларға оттегінің жеткізілу механизмі;
- энергия көзі – субстраттардың (үшкарбон қышқылы циклінің ферменттері, тыныс тізбегі ферменттері) биологиялық тотығу механизмі;
- биологиялық тотығу және макроэргиялық қосылыстардың алғышарт-молекулаларының фосфорлануы (мысалы, фосфат және АДФ-тан АТФ-тың түзілуі).

Токсиканттардың энергиялық алмасуды бұза алатын механизмдері алуан түрлі.

Энергиялық алмасуға зақымдаушы әсер ететін тікелей емес механизм – токсиканттардың организмде оттегі тасымалдау жүйесін зақымдауы және оның тіндерде парциалдық қысымын төмендетуі (көміртегі оксиді, метгемоглобинтүзушілер).

Мышьяк, ртуть, олардың органикалық және бейорганикалық қосылыстары, басқа ауыр металдар, иодацетат т.б. үшкарбон қышқылы циклы және гликолиздың бірқатар энзимдерінің сульфгидрльдік топтарымен әрекеттесуге және олардың белсенділігін тежеуге (сульфгидриль улары) қабілетті. Мұндай заттардың энергия алмасуына әсері басқа да метаболизмдік үрдістердің бұзылысымен жүреді. Энзимдердің биологиялық тотығу және фосфорлану реакцияларын тікелей реттеуші белсенді орталықтарымен байланысатын токсиканттар спецификалық әсер етеді.

- Үш карбон қышқылы циклінің энзимдерін ингибирлеу жасушаның жойылына әкеледі. Осылай, фторланған спирттер және фторкарбон қышқылдары өте токсикалық қосылыстар болып табылады, килограмм салмаққа бірнеше миллиграмм дозада улану өлім тудырады.
- Тыныс тізбегі ферменттеріне әсер ететін заттардың токсикологиялық маңызы зор. Осындай ферменттердің белсенділігін тежеу кезінде үшкарбон қышқылы циклында түзілетін субстраттардың тотығуы, бейорганикалық фосфаттан және АДФ - тан АТФ синтезі үзіледі. Тыныс ферменттері (цианид, сульфид, азид) тізбегінің элементтерін блоктайтын токсиканттар бірнеше минут ішінде организмнің өліміне әкелуі мүмкін.

- Кейбір заттар биологиялық тотығу және фосфорлану үрдістерінің байланысын бұзуға қабілетті. Мұндай қасиеттерге ие заттар: 2, 4-динитрофенол, динитроокрезол, хлорфенол, арсенаттар т.б. Байланыс бұзушылардың әсер ету механизмі толық анықталмаған. Олар митохондриядан цитоплазмаға мембрана арқылы протондардың өтуін жеңілдетеді деп есептелінеді. Бейорганикалық фосфаттан және АДФ - тан АТФ түзілу үрдісін қозғаушысы биологиялық тотығу реакциясымен қамтамасыз етілетін, митохондрий мембранасының екі жағы бойынша протондар градиенті болып табылады. Нәтижесінде жасушаларда АТФ синтезі тоқтайды, ал субстраттар тотығуы барысында түзілген энергия жылу түрінде тарайды. Жасушаны энергиялық қамтамасыз етудің бұзылысының тағы бір механизмі болып синтезделген АТФ-тің митохондриядан цитоплазмаға тасымалдануын қамтамасыз ететін митохондриялық транслоказаның тежелуі табылады. Жерорта теңізінде өсірілетін *Distel Atractylis gummifera* өсімдігінен бөліп алынатын зат – атрактилозид осылай әсер етеді.
- Жасушалардың энергиялық алмасуының токсикалық зақымдалуы нәтижесі - оның қызметінің бұзылуы және өлімі болып табылады.

Жасушада босрадикалды үрдістердің активациясы

Кейбір ксенобиотиктер организмнің ішкі ортасына түсіп, метоболизмдік алмасуға ұшырайды, осының барысында аралық өнімдер түзіледі. Көптеген аралық өнімдер босрадикалдар түрінде болады, яғни молекула түрінде, олардың сыртқы орбиталында ыдырамаған электрон болады. Мұндай электрон болуы метаболитті әртүрлі құрлым-нысаналармен белсенді әрекеттесуге қабілетті етеді (сурет 14).

Сурет 14. Босрадикалдардың кейбір эффекттері.

СВОБОДНЫЕ
РАДИКАЛЫ



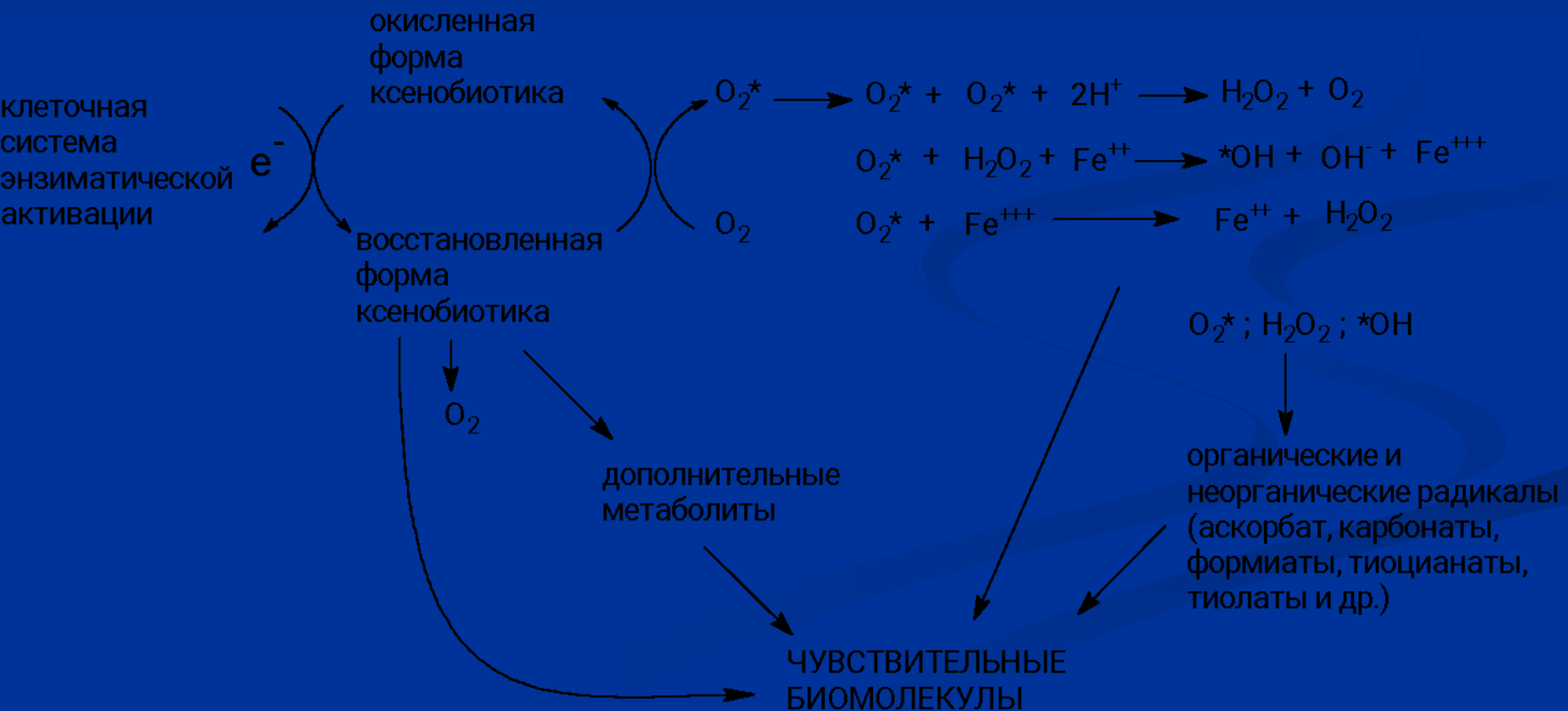
- Связывание с протеинами
- Связывание с ДНК и РНК
- Окисление SH-групп
- Истощение коэнзимов
- Пероксидация липидов

- Босрадикалдардың түзілуімен қамтамасыз етілген әсер ететін заттарға иприт, фосген, төртхлорлы көміртегі, бенз(а)пирен, паракват және басқалар жатады.
- Заттардың радикалдар түзумен метаболиздеу қасиетін, әдетте, олардың бірэлектронды тотықсыздану потенциалымен байланыстырады. Электронға жоғары афинділігі бар қосылыстар олардың акцепциясына бейім және ксенобиотиктердің метаболизм жүйесімен жеңіл тотықсызданады, электронға жақындығы төмен заттар биожүйелермен нашар тотықсызданады. Оттегі бар кезде қалпына келген радикалдар алғашқы түріне дейін тотығады, содан кейін қайтадан тотықсыздануға ұшырайды. Ксенобиотиктер алмасуының тотығу - тотықсыздану циклы қалыптасады. Тотығу - тотықсыздану циклына қатыспайтын заттар жасушаларда бос радикалдардың түзілу көзі болып табылмайды. Мысалы, хлороформ (HCCl3) бірэлектонды тотықсыздануға қабілеттілігі төмен болғандықтан, бос радикалдардың әлсіз көзі болып келеді. Керісінше, төртхлорлы көміртегі (CCl4) үшхлорметильді белсенді радикалға жеңіл метаболизденеді (CCl3).

Тотығу - тотықсыздану циклы жүйесінде молекулалардың алмасуы молекулярлы оттегінің супероксид-анионға (O_2^{*-}) дейін бірвалентті тотықсыздануы арқылы белсендірілуімен жүреді. Супероксид сумен әрекеттескенде жоғары жылдамдықпен дисмутирлейді, сутегі тотығы (H_2O_2) және белсенді оксидант – гидроксильді радикал (OH^*) түзіледі. Бұл екіншілік радикалдар жасуша үшін өте қауіпті, себебі жоғары тұрақтылыққа ие болғандықтан әртүрлі биомолекулалармен әрекеттеседі, оларды зақымдайды және ары қарай үшіншілік т.с.с. судан, липидтен, аминқышқылынан белсенді радикалдар түзілуінің тізбекті реакцияларының қалыптасуына түрткі болады. Мұндай радикал-инициирлеуші реакциялар каскадының интегралды эффекті жасуша физиологиясының бұзылысына, оның зақымдалуына әкеледі (сурет 15).

Сурет 15. Жасушада босрадикалды үрдістер белсенуімен жүретін, ксенобиотиктер трансформациясының тотығу-тотықсыздану циклы.

O_2^* - супероксидті анион; OH^* гидроксильді радикал.



Жасушада бос радикалдардың құрамы антирадикалды қорғаныстың ферменттік және ферменттік емес механизмдерінің кең спектрімен қатаң бақыланады. Ферменттік механизмнің негізгі элементтері: супероксиддисмутаза, каталаза, глутатион-пероксидаза, глутатион-редуктаза; нферментативті емес - α -токоферол, β -каротин, аскорбин қышқылы, тотықсызданған глутатион, несеп қышқылы. Қорғаныс жүйесінің жекеленген элементтері кешенді әрекет етеді. Олар жасушаның гидрофобты немесе гидрофильді компартменттерінде орналасады (мысалы, токоферол – липофелен, глутатион, аскорбин қышқылы – гидрофильді). Жасушаның антирадикалды қорғаныс жүйесінің әсер етуі нәтижесі болып бос радикалдардың реакцияға қабілетті емес заттарға айналуы табылады. Алайда, салыстырмалы жоғары дозада организмге енген ксенобиотик айналымының тотығу - тотықсыздану циклының қызмет етуі ұзақ уақытқа созылса, жасушалық қорғаныс механизмі әлсіреуі мүмкін, жасушаның зақымдалуы болады.

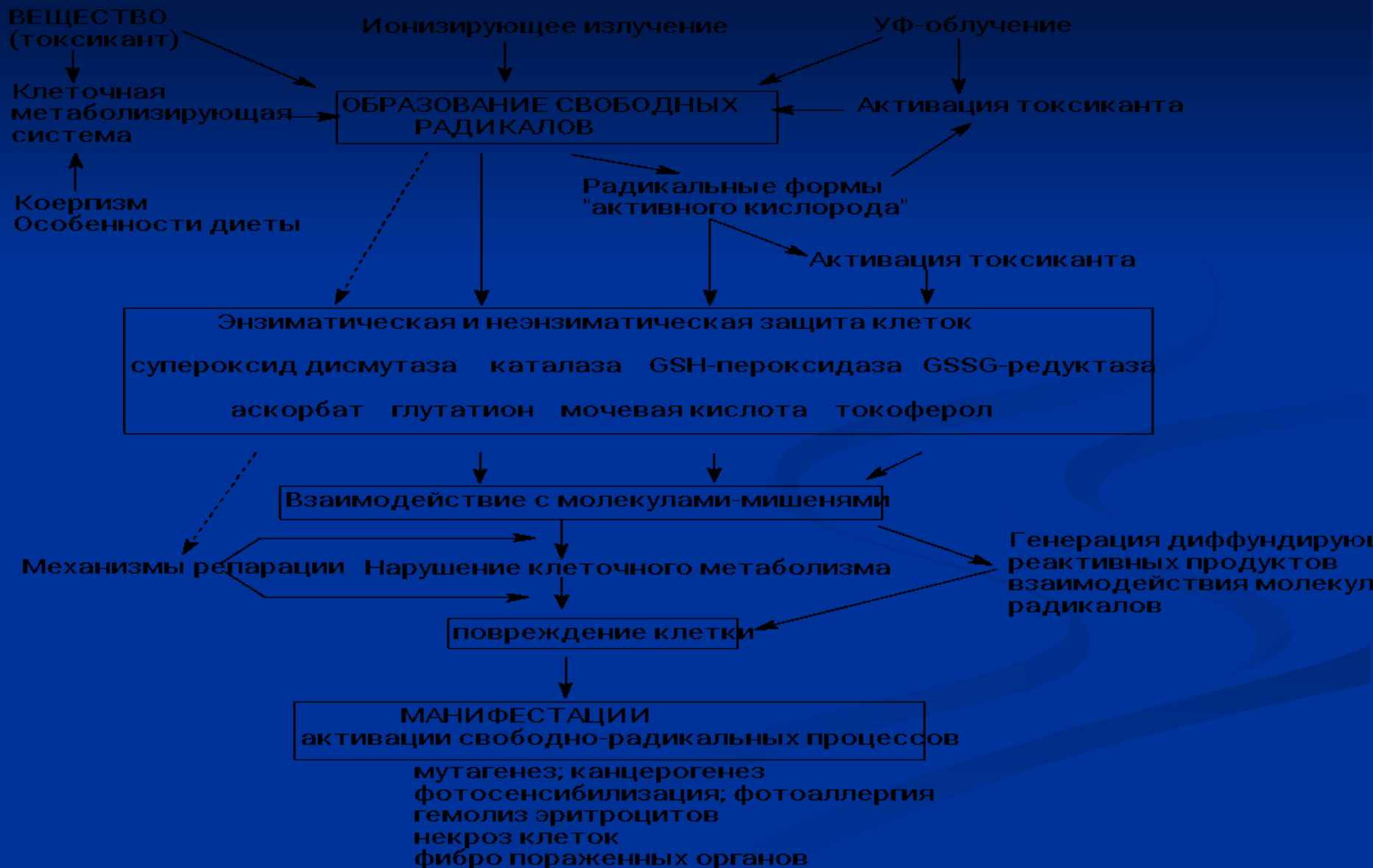
- Белсенді радикалдардың зақымдаушы әсерінің сипаты олардың тұрақтылығымен және өздерінің түзілген орнынан миграциялайтын қашықтығымен анықталады. Жоғары реакциялық қабілетті радикалдар (винилгалоген, дигидропиридин) тек оларды түзетін энзимдерді бұзады. Аз реакциялық қабілетті метаболиттер өздері түзілген ағзадан тыс шығуға қабілетті, басқа ағзалар мен тіндерді зақымдайды (гексан метаболиттері шеткі нейропатияны шақырады, пирролизидиндік алкалоид метаболиттері бауырдан өкпеге орын ауыстырады, онда тамырларды зақымдайды т.б.).

Мембраналық құрылымдардың бұзылысы

- Токсиканттармен биомембраналардың зақымдалуының, липидті биқабатқа тікелей әсер етуден басқа, механизмдері болады:
 - липидтің перекисытік тотығу активациясы;
 - фосфолипаза активациясы.

Липидтің перекисытік тотығу активациясы. Май қышқылдарының көмірсутектік тізбегінде қанықпаған қосылыстардың жоғары құрамына байланысты, жасуша мембранасының фосфолипидтері жасушада түзілген бос радикалдар ықпал ететін тотығу реакцияларына бейім. Молекулярлық оттегі суға және жасушаның гидрофильді сайтына қарағанда, липидті фазада 7 - 8 есе жақсы ериді. Оттегінің белсенді формаларының май қышқылдарының қанықпаған байланыстарына шабуылы пероксидтік радикалдардың түзілуіне және биологиялық мембрананың бұзылысына әкеледі. Перекисытік тотығу үрдісі липидтерден жоғары реакциялық қабілетті карбониль радикалдарының түзілуімен де жүреді, олар өзінің түзілген орнынан алыс ағзалар жасушаларында қолайсыз үрдістерді тудырады. Қанмен жақсы қамтамасыз етілген және оттегіге қанық тіндер (өкпе, жүрек, ми) прооксиданттардың зақымдаушы әсеріне сезімталдығы жоғары болады.

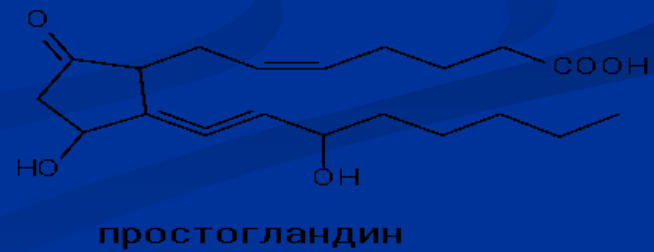
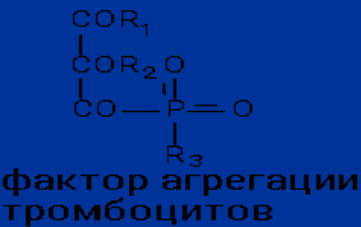
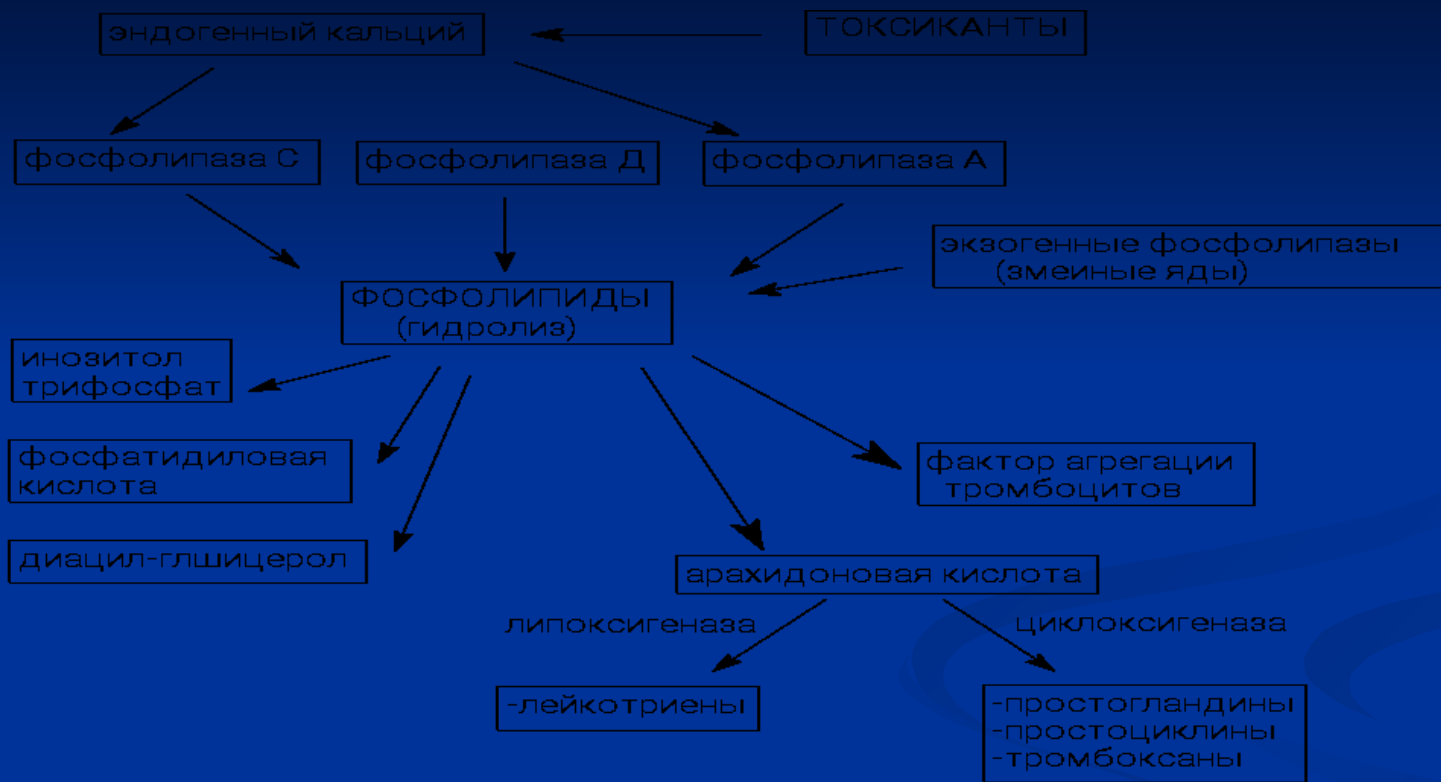
■ Сурет 16. Жасушада босрадикалды үрдістердің активациясы және олардың зардаптары



- Фосфолипаза активациясы. Биологиялық мембраналардың зақымдалуының маңызды механизмі болып фосфолипаза (әсіресе фосфолипаза А2) активациясы салдарынан дамиды фосфолипидтердің гидролизі табылады. Энзим активациясы көптеген токсиканттардың организм жамушаларына тікелей немесе салдарлы (гипоксия, жасуша ішілік кальций гомеостазының бұзылысы т.б.) әсері нәтижесінде жүреді (сурет 17).
- Фосфолипаза А2-нің биологиялық мембранаға әсері нәтижесінде арахидон қышқылы босатылады. Соңғысы, өз кезегінде, циклооксигеназа энзимінің субстраты болып табылады. Энзим әсерінен арахидон қышқылының өзгеруі эйкозаноидтардың (простагландин, тромбоксан, простаглицин) – тіндерде қабыну үрдістерін белсендіретін заттардың түзілуіне алып келеді. Басқа энзим 5-липоксигеназаның әсерінен арахидон қышқылы лейкотриенге және эйкозатетраен қышқылына – нейтрофиль химиоаттрактанттары, тамырлық өткізгіштікті реттейтін заттарға айналады.

Мембрана липидтерінің тағы бір энзимдік өнімі тромбоциттер агрегациясы факторы (ТАФ) болып табылады – жақын құрылымының биологиялық белсенді заттарының (150 аналогтан көп) клоны. ТАФ өте токсикалық зат (қоян үшін LD50 – 0,005 мг/кг; ит үшін – 0,07 мг/кг), тамыр ішілік енгізгенде шок тәрізді жағдай (жедел коллапс, бронхоспазм т.б.) тудырады

■ Сурет 17. Токсикалық процесс барысында белсендіретін, фосфолипаза қатысуымен биологиялық белсенді заттардың түзілуі

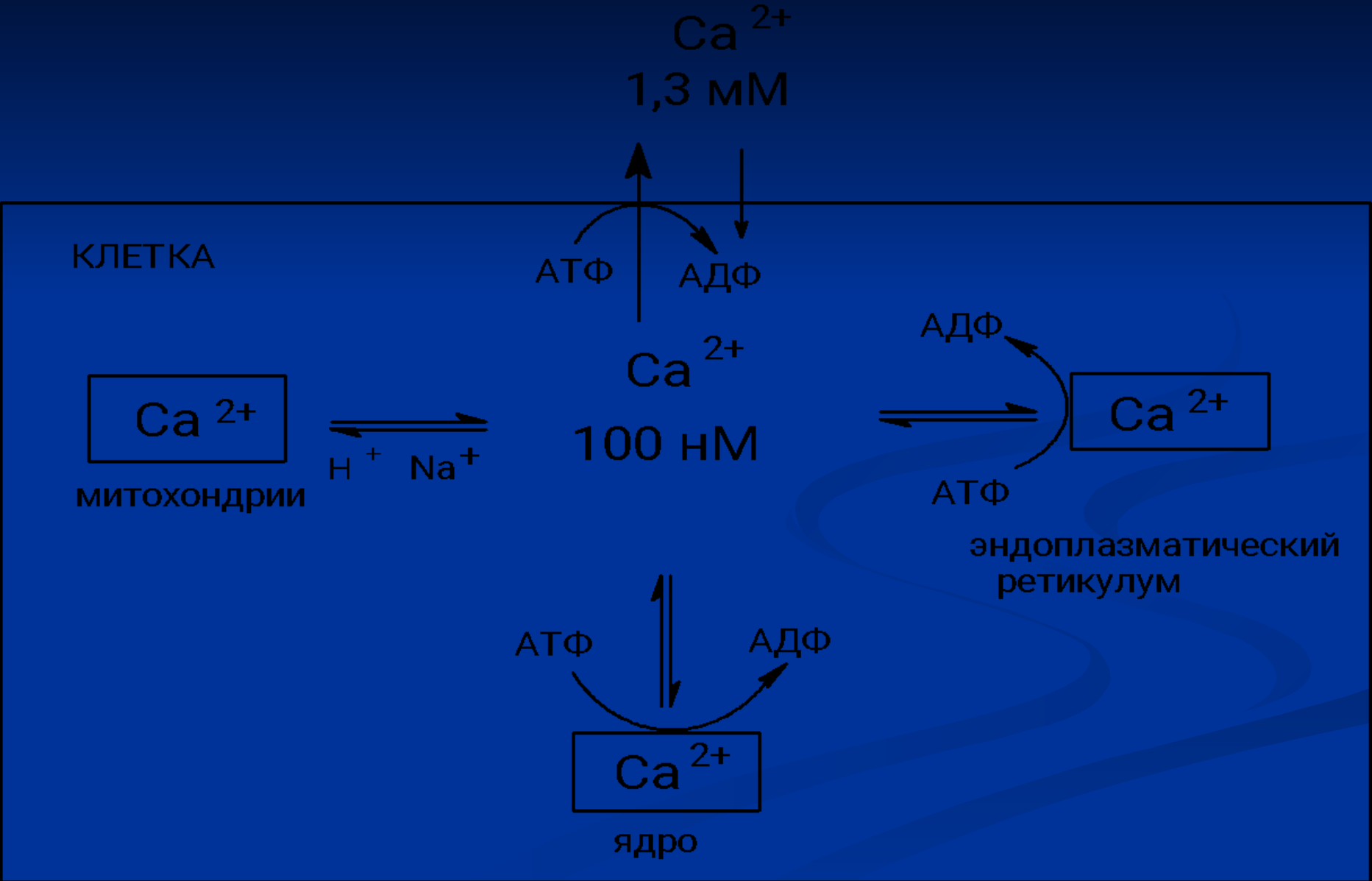


- Жасушы ішілік мембрана жүйесі де көптеген токсиканттардың әсер ету нысанасы болғандықтан, олардың арасында биоэнергетикалық үрдістердің әртүрлі бөлігін зақымдайтын митохондрилік улар тобын, эндоплазмалық ретикулум (ксенобиотиктер метаболизмінің индукциясы немесе тежелуі), лизосомалық мембранаға (жасуша аутолизі) әсер ететін заттарды т.б. ажыратуға болады.

• Жасуша ішілік кальций гомеостазының бұзылысы

- Жасуша ішілік кальцийдің, жасуша цитоплазмасында оның концентрациясының жоғарылауымен жүретін, гомеостазының бұзылысы әртүрлі патологиялық үрдістер кезіндегі, сонымен бірге жедел уланулардағы, жасушалық өлімнің механизмі негізінде жатыр. Токсиканттардың (цианид, төртхлорлы көміртегі, қорғасын, алкиллеуші агенттер, диоксин т.б.) цитотоксикалық әсері жасуша ішінде кальций деңгейінің жоғарылауымен байланысты деп саналады.
- Қалыпты жағдайда цитоплазмада кальцийдің төмен концентрациясы, оның жасушадан белсенді жойылуының және жасуша органеллаларында компартментализациясының энергия тәуелді механизмдерімен сақталады (сурет 18).

Сурет 18. Цитоплазмада кальций иондарының реттелу сызбасы



Жасуша ішілік кальций гомеостаз тұрақтылығының механизмінің бұзылуы, ион алмасуы сызбасында көрсетілгендей, мыналардың нәтижесінде болуы мүмкін:

- биологиялық мембрананың зақымдалуы және оның иондарға өткізгіштігінің жоғарылауы;
- макроэрг қорының азаюына әкелетін жасуша биоэнергетикасының бұзылысы;
- Ca^{2+} -ға канал түзетін ақуыздық кешеннің функционалдық өзгерісі.
- Барлық осы механизмдер жасушадан тыс сұйықтықтан кальций инфлюксінің күшеюіне және оның деподан цитоплазмаға босап шығуына әкелуі мүмкін. Жасуша ішілік кальций гомеостазын зақымдаушы заттарға мысал 11-кестеде көрсетілген.

Жасуша ішілік кальций гомеостазын бұзатын заттар

1. Митохондридан кальцидің босап шығуы:-
динитрофенол-
динитрокрезол- кадмий

2. Эндоплазматикалық ретикулумнан кальцидің босап шығуы :- төртхлорлы көміртегі- бромбензол- перекисьтер- альдегидтер

3. Плазматикалық мембрана арқылы кальций өтуінің күшеюі:- төртхлорлы көміртегі- 2,3,7,8- тетрахлордибензо-п- диоксин

4. Жасушадан кальций эффлюксінің тежелуі:- цистамин- хинондар- паракват- ванадий

- Цитоплазмада бос кальций мөлшерінің тұрақты жоғарылауынан болған цитотоксикалық әсерді, қазіргі уақытта, бұл кезде дамитын жасуша бүтіндігінің бұзылысымен және катаболизмдік энзимдердің (фосфолипаза, протеаза, эндонуклеаза) реттелмейтін активациясымен байланыстырылады

Цитоскелет бұзылысы.

- Цитоплазмада жасушалық органеллалардан басқа, жіп тәрізді ақуыздық құрылымдар болады, олар жасуша қаңқасын құрайды. Бұл түзіліс құрылымдық және тұрақтандырушы қызметтермен қатар, жасушалық қысымды қамтамасыз ету, жасуша ішілік транспорт, секреция, рецепторлық ақуыздардың алмасуы, жасушалық қозғалысты және формасын реттеу сияқты қызметтер атқарады.
- Бөліп алынған жасушаларға (тін дақылы) әртүрлі заттардың әсері кезінде олардың бетінің пішінінің өзгеруі анықталады: цитоплазманың бұдырлары пайда болады (көпіршіктер). Жасуша мембранасының мұндай “көпіршіктенуі” – цитоскелет торының бұзылысының алғашқы белгілерінің бірі.

■ Кальций цитоскелет ақуыздарының плазматикалық мембрана ақуыздарымен ассоциациясын қамтамасыз ететін Ca^{2+} -байланыстырушы протеин және Ca^{2+} -тәуелді энзимдер арқылы цитоскелет құрылымын сақтау үрдісіне қатысады. Біріншіден, цитозольде кальций концентрациясының тұрақты түрде жоғарылауы микрофиламент актинінің цитоскелет микрофиламенттерін плазматикалық мембрана ақуыздарымен байланыстыратын ақуыз - α -актининмен кешенін бұзады. Ca^{2+} протеазаны белсендіреді, олар актин-байланыстырушы ақуызды ыдыратады, сол арқылы цитоскелет филаменттерінің жасуша мембранасына бекінген жерін бұзады. Цитоскелеттің мембранадан бөлінуі соңғысының фиксациясының әлсіреуіне әкеледі, бұл әртүрлі токсиканттардың жасушаға әсері кезінде байқалады.

■ Фосфолипаза активациясы.

Бұл энзимдер әртүрлі жасушаларда кең таралған. Фосфолипаза А2 ерекше маңызға ие, оның негізгі қызметі - пероксидацияға ұшыраған май қышқылдарын ыдырату арқылы, зақымданған фосфолипидтерді мембранадан жою. Фосфолипаза А2 Ca^{2+} - және кальмодулин-тәуелді энзимдер болып табылады, олар цитоплазмада кальций деңгейінің жоғарылауына сезімтал. Интоксикацияларда шамадан артық кальцимен фосфолипаза стимуляциясы мембрана фосфолипидтерінің бұзылысының күшеюіне және жасушаның зақымдалуына әкеледі.

■ Протеаза активациясы.

pH-тың нейтральдік мәнінде оптимумдік белсенділікті протеазаларға: АТФ-тәуелді және Ca^{2+} -тәуелді (кальпаин) протеазалар жатады. Олар лизосомадан тыс, ингибиторлы протеиндермен (кальпастатин) белсенді емес кешен түрінде, мембрана құрылымдарында орналасады. Кальпаиндердің негізгі қызметтері — цитоскелет және жасуша мембранасының репарациясы, рецепторлық протеиндердің бұзылуы және олардың жаңаруы, кейбір энзимдердің активациясы, митоз үрдістеріне қатысу. Кальцимен кальпаиндердің ретсіз активациясы цитоскелет микрофиламенттерінің зақымдалуына және жасуша өліміне алып келеді.

■ Эндонуклеаза активациясы.

Жасушаның өмірлік циклы аяқталғанда “бағдарланған” физиологиялық жасуша өлімі үрдісі – апоптоз іске қосылады. Ерте кезеңдерінде апоптоздық жасушада морфологиялық өзгерістер көрініс береді: жасушалық және ядролық мембрананың “қайнауы”, органеллалардың тығыздалуы, хроматин конденсациясы. Үрдістің биохимиялық корреляты хроматинді фрагменттерге – олигонуклеосомаларға бөлетін эндонуклеаза, энзимдер активациясы болып табылады. Кальций эндонуклеаза активациясына қатысады, ал оның мөлшері цитоплазмада жоғарылауы ДНҚ фрагментациясы үрдісін белсендіреді. Эндонуклеазалардың активациясы химиялық заттармен улану кезінде миокард, бауыр, бүйрек т.б. жасушаларының өлімінің себебі болуы мүмкін.

Ақуыз синтезі үрдістерінің және жасушалық қысымның бұзылысы

Ақуыз синтезі, жасушалық бөліну және тұқым қуалаушы ақпараттың берілуі бұзылысы негізінде ДНҚ, РНҚ және олардың синтезі мен репарацясына қатысатын ферменттердің токсиканттармен зақымдалуы жатыр (кесте 12).

Ақуыз синтезі және жасуша бөлінуі үрдістеріне токсиканттардың зақымдаушы әсері

1. ДНҚ синтезі. Репликация

- ДНҚ құрылымының (конформация) өзгеруі
- ДНҚ полимеризациясы үрдісінің бұзылысы
- нуклеотидтер синтезі бұзылысы
- ДНҚ репарациясы үрдісінің бұзылысы
- ДНҚ синтезінің реттелу механизмдерінің бұзылысы

2. РНҚ синтезі. Транскрипция

- РНҚ бүлінуі
- РНҚ полимеризациясы бұзылысы
- РНҚ процессиясының бұзылысы
- нуклеотидтер синтезінің бұзылысы
- РНҚ синтезінің реттелу механизмдерінің бұзылысы

3. Ақуыз синтезі. Трансляция

- рибосома және полисома организациясы және процессиясы бұзылысы
- аминқышқылдары полимеризациясының бұзылысы
- аминоацетил-tРНҚ түзілуінің бұзылысы
- ақуыз, оның үшіншілік және төртіншілік құрылымдары конформациясының қалыптасуының бұзылысы
- трансляция реттелу механизмдерінің бұзылысы

- 12-кестеде көрсетілгендерден басқа, үрдістердің токсикалық зақымдалуының басқа да әдістері бар. Осылай, митозға дайындық фазасында центриола зақымдалуы және митоздық аппарат синтезінің тежелуі болуы мүмкін.
- Химиялық заттың ДНҚ-ын зақымдаушы әсері генотоксикалық деп аталады. Ксенобиотиктердің генотоксикалық әсерінің нәтижесі мутагенез болып табылады.
- **Мутация** — бұл ДНҚ-да сақталатын, генетикалық ақпараттың тұқым қуалаушы өзгерісі. Мутацияны шақыратын химиялық заттар мутагендер деп аталады.

Организмнің барлық жасушалары жасушалық цикл фазаларының бірінде болады:

1. Тыныштық (G0 фазасы): жасуша қызмет етеді немесе тыныштықта (соматикалық бөлінбейтін жасушалар);
2. ДНҚ-ның келесі синтезіне қажет жасушалық компоненттердің синтездері (G1 фазасы): пуриндік және пиримидиндік негіздердің және ДНҚ-ның басқа да химиялық компоненттерінің қажет мөлшерінің жинақталуы жүреді. Бөлінетін жасушада үрдіс жасушалық бөліну циклының жалпы мерзімінің 40% құрайды.
3. ДНҚ синтезі (S фазасы): жаңа ДНҚ молекуласының құралуы жүзеге асады. Жасушалық цикл мерзімінің 39% алады.
4. Митозға жасуша компоненттерінің синтезі (G2 фазасы). Тубулин мономерлері және полимері синтезделеді т.с.с. Бөлінуші жасуша циклының 19% құрайды.
5. Митоз (M фазасы): генетикалық материалдың қайта түзілген еншілес жасушалар арасында бөлінуі; жасушалық бөліну. Мерзімнің 2%-ін құрайды.

- Кейбір химиялық заттар циклдың тек белгілі-бір фазасындағы жасушалардың ғана мутациясын шақыруға қабілетті, олар цикло-спецификалық заттар деп аталады. Басқалары генетикалық аппаратқа жасушаның циклдың қай кезеңінде болғандығына тәуелсіз әсер ете береді (цикло-спецификалық емес). Оларға ДНҚ-ның химиялық зақымдалуын тудыра алатын (алкилдеуші агенттер және нуклеоидтердің химиялық модификаторлары) мутагендер жатады. Қалған барлық мутагендер цикло-спецификалық болып табылады.
- Химиялық заттармен шақырылатын мутациялардың негізгі түрлері: 1) ДНҚ құрылымында бір нуклеотид модификациясымен байланысты (нуклеотидтің орнын басу, тізбектен нуклеотидтің түсуі, тізбекке қосымша нуклеотидтің қосылуы) нүктелік мутация; 2) хромосомалық аберрациялар, яғни хромосома құрылысының өзгеруі (ДНҚ молекуласының ажырауы, ДНҚ фрагменттерінің транслокациясы) немесе жасушада хромосома санының өзгеруі.
- ДНҚ молекуласы модификациясының (мутация) организм үшін барлығы қауіпті емес.

- Жасушалар ДНҚ зақымдалуын түзетуге және жоюға қабілетті. Осының нәтижесінде мутацияның аз мөлшері молекула репликациясы үрдісінде сақталады. Бірақ егер мутация танылмаса, бұрмаланған ақпарат РНҚ-да транскрибцияланады, содан кейін жетілмеген протеин түрінде экспрессияланады. Соның салдарынан, протеин қызметін орындамауына байланысты, жасушалар өзгеруі мүмкін.
- Мутагенездің қолайсыз эффекті, сонымен қатар, оның қандай жасушада орындалуына байланысты: жыныстық немесе соматикалық, бағаналық және бөлінуші немесе жетілуші және жетілген.
- Ұрықтың бөлінуші және жыныстық жасушаларының мутациясы нәтижесінде: түрдің стерильдігі, тұқымда туа біткен патология, тератогенез, ұрықтың өлуі болады. Бағаналық және соматикалық жасушалардың мутациясы үзтіксіз физиологиялық регенерация (қан жүйесі, иммунды жүйе, эпителиальды тіндер) және канцерогенезбен тіндердің құрылымдық-функционалдық бұзылысымен жүреді.
- ДНҚ зақымдалуының салдары токсикант дозасына байланысты. Жоғары доза цитотоксикалық әсер, дистрофиялық өзгерістер, төмен – канцерогенді, тератогенді әсер тудырады.

Токсикалық процестің дамуы.

Биологиялық жүйелердің бұзылысы ағзаның негізгі қызметтерінің зақымдалуымен жүзеге асады:

- тітіркендіргіштік;
- энергетикалық алмасу;
- пластикалық алмасу;
- физиологиялық регенерация және көбею жүйелері;
- ақпараттық алмасу;
- интегративті реттелу.

- Энергетикалық алмасудың бұзылысы энергияны көп қажет ететін ағзалардың (ОЖЖ, жүрек бұлшық еті, бүйрек) зақымдалуына әкеледі. Пластикалық алмасудың бұзылысы неғұрлым сезімтал ағзалар мен жүйелерде ұзақ ағымды патологиялық үрдістердің баяу дамуымен жүреді. Тіндердің физиологиялық регенерация жүйесінің бұзылысы ең алдымен, қан жүйесі, АІЖ шырышты қабаты, тыныс алу ағзалары, тері және оның қосалқыларының бұзылыстарымен көрінеді. Ақпараттық алмасудың бұзылысы нервтік және гуморальды үрдістердің бүлінісіне әкеледі.
- Интоксикация клиникасы ең алдымен, қандай ағзалар және тіндер патологиялық процеске ұшырағанына байланысты болады.

Материалдық қамтамасыз ету:

1. "Программа подготовки"2009г., " Астана".
 2. Эдуард Петрович Петренко. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита от ЯО и ХО. Учебное пособие.
 3. Каракчиев Н.И. Военная токсикология и защита от ядерного и химического оружия. Учебное пособие для мед. ин-тов, под редакцией В.И.Артамонова. Медицина. 1988 год.
 4. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита./Под ред. С.А. Куценко, Санкт-Петербург, ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2004 год.
 5. Основы медицинской радиобиологии/Под ред. И.Б.Ушакова, С-Петербург, 2004 год
 6. Военная токсикология и токсикология экстремальных смтуаций. Учебное пособие. А.А.Бова, Минск, 2000 год.
 7. Ермоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. Учебное пособие./Под ред. С.П.Ярмоненко, Москва. Высшая школа, 2004 год.
 8. Белевитин А.Б., Евланов О.Л., Гребенюк А.Н. Значение токсикологии и радиобиологии в подготовке врачей. Военно-мед. академия им.С.М.Кирова, 2008 год.
 9. Тестовые задания по военной токсикологии, радиобиологии и медицинской защите. Учебное пособие./Под ред. С.А.Куценко. С-Петербург, 2005 год
- б) Наглядные пособия:
- плакаты по ВТ и МЗ
 - слайды по ВТ и МЗ
- в) Технические средства обучения: цифровой проектор.

