

*Тема 2: «Біотики, ксенобіотики,
гомеостаз. Загальні уявлення про
механізм взаємодії організму та
ксенобіотиків»*

курс «Токсикологія харчових продуктів»

Кафедра хімії

Біотики, ксенобіотики, гомеостаз

Вплив біотиків та ксенобіотиків на гомеостаз організму проаналізували та узагальнили Б.М. Штабський та М.Р. Гжегоцький (1999).

Одним із фундаментальних законів фізіології є **закон збереження сталості внутрішнього середовища організму в мінливих умовах навколишнього середовища** (К. Бернар, 1978). Цей закон знаходить своє відображення у виразі **“збереження гомеостазу”** (W. Cannon, 1932), тобто, **гомеостаз є синонімом стабільності внутрішнього середовища організму.**

Отже, параметри гомеостазу (у класичному розумінні) змінюються мало, навіть при значних відхиленнях навколишнього середовища від певного фізіологічного оптимуму. Тобто, організм пристосовується до змін у довкіллі і цим забезпечує свою стабільність (підтримує гомеостаз).

У сучасній токсикології поняття про токсичність набуває нового фізіологічно обґрунтованого сенсу - токсичність визначається як токсичний дисгомеостаз.

Розрізняють фізіологічні і нефізіологічні чинники навколишнього середовища (стосовно хімічних речовин), а саме, біотики та ксенобіотики.

До біотиків належать зокрема харчові речовини (макро- і мікронутрієнти) як носії енергії та пластичний матеріал, регулярне надходження яких потрібне для розвитку та підтримання існування організму. Навіть у звичайних фізіологічних кількостях компоненти їжі можуть призводити до таких істотних змін в організмі, котрі дають змогу говорити про “травний” дисгомеостаз. Отже, систематичне нормальне (фізіологічне) порушення і відновлення гомеостазу - це типовий спосіб підтримання фізіологічної норми організму.

Ксенобіотики - речовини, дія яких за достатньо високих доз приводить до токсичного дисгомеостазу.

За Павловим (1909 р.), будь-яка жива система може існувати у своєму середовищі лише доти, доки її внутрішні сили здатні врівноважувати дію зовнішніх сил, котрі безперервно порушують цю рівновагу.

Отже, закон збереження гомеостазу за своєю фізіологічною сутністю вже сам передбачає безперервне порушення гомеостазу, а, відтак, і безперервне пристосування організму до середовища, зокрема, за рахунок “спрацьовування” механізмів регуляції і саморегуляції.

На рівні організму специфічна сукупність неспецифічних реакцій на дію зовнішніх агентів добре відома як **загальний адаптаційний синдром, або стрес.**

Розрізняють гострий та хронічний стреси, тобто однократне або повторне чи безперервне порушення гомеостазу, зокрема, ксенобіотиками (гострі та хронічні отруєння).

Біохімія стресу пов'язана навіть з активацією синтезу нуклеїнових кислот. Проблема адаптації організму у разі хронічної дії ксенобіотиків добре досліджена.

Встановлено *особливість перебігу хронічної інтоксикації*, а саме - *її хвилеподібний перебіг*. Тобто *фактично чергуються прояви адаптації і дезадаптації*, внаслідок чого стадія резистентності (призвичаєння, пристосування) характеризується певною нестабільністю.

Згідно з теорією Правдина (1934 р.), *зміна фаз токсичного процесу є основним законом токсикодинаміки*.

Гострі отруєння розглядаються як хімічна травма, рання клінічна стадія котрої називається токсикогенною, наступна - соматогенною.

Спочатку реалізується специфічна дія, яка пов'язана з присутністю в організмі ксенобіотика в дозі, що здатна порушувати функцію певних мембран, білків та інших рецепторів токсичності. Одночасно адаптаційні реакції яскраво виявляються на другій стадії, після виділення або руйнування токсичного агенту і тривають до повного відновлення гомеостазу або загибелі організму.

У патогенезі гострої “токсичної хвороби” розрізняють (С. Голіков) первинні та вторинні порушення гомеостазу, або специфічні і неспецифічні патологічні механізми.

До перших належать *молекулярні взаємодії ксенобіотика з рецепторами*, гомеостатичні зрушення на клітинному рівні. Вторинні порушення гомеостазу охоплюють *специфічні і неспецифічні (токсичний стрес) компенсаторні механізми*, що зумовлюють картину “токсичної хвороби”. Вона може бути неускладнена або ускладнена (екстремальний стан: шок, колапс).

Загальні уявлення про механізм взаємодії організму та ксенобіотиків

Зазвичай токсиканти потрапляють до живого організму (тіла) через шлунково-кишковий тракт, дихальні шляхи або шкіру.

Певна частина **ксенобіотиків** всмоктується у місці контакту (ротова порожнина, стравохід тощо), а потім розноситься та розподіляється в крові, органах і клітинах організму. У тканинах вони проходять крізь мембрани, вступаючи у взаємодію з рецепторами, а потім з ферментами.

У результаті їх метаболічних перетворень (біотрансформації) і проходження **процесів детоксикації** вміст ксенобіотиків в організмі понижується. Під час першої фази метаболізму ксенобіотиків у клітинах організму відбуваються реакції окиснення, відновлення та гідролізу.

Ці процеси відбуваються за участі ферментів у печінці, частково в надниркових залозах, нирках, кишечнику, легенях, крові, м'язовій тканині тощо. **Мікросомальні ферменти** каталізують не лише окиснення жирних кислот, терпенів та алкалоїдів, а й окиснення різних лікарських засобів, пестицидів, ароматичних вуглеводнів та інших речовин.

Мікросомальні ферменти каталізують ароматичне гідроокиснення з утворенням фенолів, ациклічне окиснення з утворенням первинних, вторинних і третинних спиртів, окиснювальне O, N, S-деалкілування, N-окиснення (при окисненні первинних та вторинних амінів утворюються гідроксиламіни, а при окисненні третинних амінів - аміноксиди), S-окиснення, при якому утворюються сульфоксиди або сульфоні.

Одночасно з окисненням відбуваються **відновлення і гідроліз**. Переважно це реакції відновлення нітрогеновмісних сполук у аміни та відновлення кетонів у вторинні спирти.

Під час другої фази метаболізму хімічних реакцій в організмі відбуваються реакції кон'югації, які призводять до детоксикації.

Ксенобіотики, які стимулюють активність деяких ферментів, можуть інтенсифікувати не лише власні метаболічні перетворення, але й перетворення інших речовин, які наявні в клітинах. У разі постійної дії на організм пестицидів та інших хімічних речовин, значно зменшується дія лікарських засобів. Крім того, встановлено, що для метаболізму лікувальних речовин характерні індивідуальні відхилення, які пояснюються генетичними відмінностями.

Кількість ксенобіотиків, які нагромаджуються в організмі, залежить від розподілу їх у тканинах і клітинах, способу введення й експозиції, віку й статі, мікроклімату тощо. Більшість хімічних речовин (ксенобіотиків) та їх метаболітів виводяться (завдяки опору організму) із сечею, калом, повітрям при видиханні, через шкіру (наприклад, у сауні), із слиною або навіть з материнським молоком (ксенобіотик ДДТ).

Токсичність хімічної речовини оцінюють за абсолютно смертельною дозою, тобто мінімальною дозою, за якої всі тварини, взяті для дослідження, гинуть, а також за середньою смертельною дозою, за якої їх гине 50%. Летальна доза хімічної речовини визначається в міліграмах на кілограм маси тіла. Смерть може настати внаслідок дії на такі важливі життєві функції, як дихання та кровообіг.

Особливо шкідливим може бути контакт з ксенобіотиками для організму людини в період його формування та росту. Ксенобіотики нагромаджуються у дуже високих концентраціях. Очевидно, фізіологічні бар'єри, які виконують захисні функції, ще не достатньо сформувались або взагалі відсутні. Особливо чутливі до впливу ксенобіотиків молоді жінки-годувальниці.

Вирішальне значення для хронічних інтоксикацій має здатність хімічної речовини нагромаджуватись у організмі (кумуляція речовини) і підсумовувати свою дію (кумуляція дії). Ці властивості характерні для багатьох речовин і залежать від фізичних та хімічних факторів, наприклад, їх розчинності у жирах, воді тощо.

Ксенобіотики можуть відкладатися у таких життєво-важливих органах, як мозок, печінка та надниркова залоза. За недостатньої захисної реакції організму вони здатні з жирових відкладень включатися у обмінні процеси, що може призвести до токсичних ефектів. Розчинність у жирах має велике значення і тоді, коли розглядаються органічні сполуки цинку, срібла та інших металів. Вони насамперед уражають центральну нервову систему.

Якщо в організм одночасно або послідовно надходить декілька сторонніх речовин, то їх взаємодія визначається кількісними та якісними характеристиками.

Дія однієї хімічної речовини в організмі людини під впливом інших може бути підсилена або послаблена (або незмінна). Комбінована дія речовин є результатом хімічних та фізичних взаємодій, індукцій або інгібування ферментативних та інших біологічних процесів обміну. Деякі сполуки гальмують механізм відновлення ДНК.

У процесі метаболізму токсичних речовин утворюються проміжні речовини (метаболіти), кожна з яких може мати різну токсичність, а в результаті їхньої взаємодії токсичність може підвищуватись або знижуватись.

Іноді спостерігається зниження токсичності токсикантів при одночасному надходженні їх в організм.

Так, при введенні паратіону після альдрину токсичність першого знижується у сім разів. Дію деяких фосфороорганічних сполук можна знизити, якщо перед ними ввести в організм фенобарбітал та хлороциклін. Токсична речовина тетраетилпірофосфат гідролізується однією із естераз (фермент класу гідролаз, присутній у соці підшлункової залози, молоці, печінці, стінках кишечника, крові та деяких тканинах) і при цьому цілком знешкоджується.

Проблема комбінованого ефекту дії хімічних речовин дуже важлива стосовно гігієни харчових продуктів, враховуючи, що людина може все життя одержувати з їжею сторонні речовини. У зв'язку з цим усе більшого значення набуває дослідження механізму та хімізму виникнення пухлин і пов'язаний з цим ризик для здоров'я й життя людини.

Ракові захворювання шлунка і кишечника викликаються переважно хімічними речовинами, які потрапляють в організм людини з їжею.

У людей, які працюють на виробництвах з переробки деяких видів органічної сировини, існує ризик захворювання на рак шкіри, особливо при контакті з сажею, дьогтем, шифером, мінеральними маслами.

Канцерогенними є ароматичні аміни, які призводять до раку сечового міхура, а також епоксиди, лактони, пероксиди та деякі аліфатичні органічні сполуки. Такі речовини, як хром і нікель, спричиняють рак легень. До хімічних канцерогенних сполук належать 3,4-бензопірен, 2-ацетиламінофлуорен, 4-диметиламіноазобензол, нітродиметиламін, етионіл, 4-нітрохінолін-N-оксид, тетра-хлорометан, етилкарбамат тощо.

Нітродиметиламін, який часто зустрічається у харчових продуктах, поряд з іншими нітрозамінами, є одним з найактивніших канцерогенів.

Окрему групу становлять канцерогени - мікотоксини (продукти життєдіяльності деяких нижчих грибів) і канцерогенні речовини, присутні у деяких рослинах. Мікотоксини, які токсично діють на людей і тварин, викликають таке важке захворювання, як ерготизм, що супроводжується судомою, галюцинаціями тощо. Ця хвороба виникає внаслідок споживання хліба та інших продуктів з борошна, для виготовлення якого використовувалось зерно, забруднене продуктами життєдіяльності нижчих грибів.

Канцерогени по-різному реагують із структурними компонентами клітини. При цьому відбуваються незворотні зміни, які спричиняють переродження нормальної клітини. Порівняно з нормальною тканиною в пухлинах різної локалізації відсутня білкова фракція глобуліну. При цьому клітина повністю виходить з-під впливу факторів, які контролюють її диференціацію.

Ракова пухлина може виникнути під впливом невеликої кількості канцерогенних речовин і незначних доз радіоактивного опромінення. Загалом понад 75 % усіх ракових захворювань пов'язані з дією хімічних канцерогенів, які надходять у організм з повітрям при диханні, з їжею та напоями. Особливо небезпечний для здоров'я контакт з арсеном, застосування якого можливе у деяких галузях виробництва і в побуті (пестициди, тютюн, ліки, що містять арсен тощо).

Фактори, що впливають на токсичність хімічних сполук. Основи термінології в токсикології.

Поняття “доза токсиканту”

Токсичність токсикантів залежить від таких факторів: дози або концентрації, фізичних і хімічних властивостей токсичної речовини, шляхів і швидкості проникнення токсикантів в організм, віку і статі організму.

Розрізняють *терапевтичну (лікувальну), токсичну та смертельну (летальну)* дози токсикантів.

Терапевтичною (лікувальною) називається доза речовини, яка зумовлює певний лікувальний ефект.

Токсичною називається доза речовини, що спричиняє патологічні зміни в організмі, які не призводять до летального наслідку.

Летальною (смертельною) називається доза речовини, яка спричинює загибель організму. Дози отруйних речовин зазвичай виражають у масових (грамах, міліграмах, мікрограмах), об'ємних (мілілітрах, краплях) одиницях та в одиницях біологічної активності (МО - міжнародна одиниця).

Дія отруйних речовин залежить також від проміжку часу перебування в організмі. Зазвичай цей проміжок розглядається від початку його резорбції до моменту повної елімінації.

Період резорбції триває від моменту потрапляння токсикантів в організм до моменту досягнення максимальної концентрації в крові.

Період елімінації починається від моменту досягнення максимальної концентрації речовини в крові до повного зникнення її з крові.

Для порівняльної оцінки токсичності токсикантів зазвичай користуються величиною LD_{50} . Ця величина є тією середньою дозою, після надходження якої (або в шлунок, або на шкіру, або в черевну порожнину) протягом трьох діб настає загибель 50% піддослідних тварин (інколи протягом 14 діб).

Токсичність газоподібних речовин характеризується не дозою (одиниця маси або об'єму), а **концентрацією**. Для них визначається як параметр токсичності **граничнодопустима концентрація - ГДК**.

Під ГДК розуміють найменшу концентрацію хімічної сполуки, яка при щоденному впливі на організм людини протягом тривалого часу не викликає будь-яких патологічних змін або захворювань, що виявляються сучасними методами діагностики.

Для газоподібних токсичних речовин ГДК виражають у міліграмах на кубічний метр ($\text{мг}/\text{м}^3$) (для токсичних речовин, які містяться у воді у міліграмах на літр, $\text{мг}/\text{л}$).

За Домарецьким та Златевим, на прикладі пестицидів, з урахуванням різноманітності їх хімічного складу та характеру дії, запропоновано таку уніфікацію токсико-гігієнічної термінології.

- ***Залишкова кількість пестицидів*** (ЗКП) у харчових продуктах, кормах, ґрунті, воді - активна частка пестицидного препарату, його похідні, а також неминучі хімічні домішки у пестицидному препараті, які мають біологічну активність і можуть шкідливо діяти на організм. Одиниці виміру – міліграм маси хімічної речовини на 1 кг харчового продукту, ґрунту (мг/кг), на 1 л води (мг/л), на 1 м³ повітря - атмосферного чи робочої зони (мг/м³).

- **Біоконцентрація** - нагромадження пестицидів або їх похідних у біосубстратах людини і тварин. Одиниці виміру - міліграм на 1 кг тканини або 1 л рідини (кров, сеча, молоко). Залишки пестицидів можуть бути наслідком безпосередньої обробки певного об'єкта (рослина, тварина, сховище, водоймище, ґрунт), міграції у природі або випадкового забруднення при внесенні пестицидів.
- **Фактична забрудненість пестицидами** продуктів харчування, корму і об'єктів навколишнього середовища - це вміст залишків пестицидів (у момент їх визначення) у харчових продуктах рослинного і тваринного походження, рослинах, ґрунті, воді, повітрі, які зумовлені безпосереднім використанням пестицидів або транслокацією.

Важливим аспектом є визначення і уніфікація критеріїв оцінювання фактичної забрудненості пестицидами, до яких належать: частота виявлення пестицидів, рівень вмісту залишків, **допустима добова доза (ДДД)**, **підпорогова доза (ППД)**, **тимчасова допустима добова доза (ТДДД)**, **умовно допустима добова доза (УДДД)**, **потенційно можлива добова доза (ПМДД)**, **максимально допустимий рівень залишків токсикантів у харчових продуктах (МДР)**, **гранично-допустима концентрація (ГДК)**, термін очікування у тваринництві й птахівництві, термін очікування у рослинництві, фонові допустимі залишки.

Частота виявлення залишків пестицидів виражається у процентах до початкової кількості досліджених проб.

Рівень вмісту залишків, мг/кг (середній, мінімальний, максимальний) розраховують у міліграмах на добовий раціон.

Допустима добова доза (ДДД) (англ. *acceptable daily intake* - ADI) для людини - добова кількість, щоденне надходження якої протягом усього життя не повинно негативно діяти на організм. Визначається в міліграмах на 1 кг маси тіла людини за добу. ДДД використовують під час розроблення гігієнічних нормативів допустимого вмісту пестицидів у різних середовищах, а також для оцінювання рівня надходження в організм людини. Встановлюється з урахуванням підпорогової дози для тварин.

Підпорогова доза (ППД) - максимальна кількість пестициду, яка не діє шкідливо на організм найчутливішого виду тварин при хронічному надходженні. Визначають за допомогою високочутливих тестів у міліграмах на 1 кг маси тіла тварин.

Тимчасово допустима добова доза (ТДДД)

встановлюється на суворо обмежений строк, потрібний для того, щоб можна було одержати додаткові дані, необхідні для визначення допустимої добової дози. Тимчасово допустиму дозу встановлюють з великим коефіцієнтом запасу, величину якого вибирають з урахуванням токсичної дії сполуки і ступеня її небезпеки. Коефіцієнт у цьому випадку повинен бути вищим, ніж при звичайному визначенні ДДД.

Умовно допустиму добову дозу (УДДД) встановлюють для пестицидів з метою тимчасового і обмеженого його використання в тих чи інших випадках, коли немає можливості замінити його безпечнішим препаратом.

Потенційно можлива добова доза (ПМДД)

визначається розрахунком, на підставі прийнятого рівня допустимого залишку пестициду з урахуванням добових норм споживання, які входять у добовий раціон.

Максимально допустимий рівень залишків токсикантів у харчових продуктах (МДР) встановлюється на рівні фактичного вмісту токсикантів за умови дотримання гігієнічно обґрунтованих регламентів використання. Контролюють порівнянням з ДДД. Одиниці виміру - міліграм на 1 кг (мг/кг). МДР не повинен перевищувати ДДД.

Граничнодопустима концентрація (ГДК) - гігієнічний норматив, який обмежує концентрацію сполуки в об'єктах навколишнього середовища чи харчових продуктах на безпечному для здоров'я людей рівні. Визначають у міліграмах на 1 м³ повітря, 1 л води, 1 кг ґрунту (мг/м³, мг/л, мг/кг).

Термін очікування у рослинництві - період від обробки до збирання врожаю (у днях). Встановлюється для кожної окремої культури з урахуванням МДР пестициду.

Термін очікування у тваринництві та птахівництві - допустимий термін забою худоби, птиці на м'ясо і споживання молока та яєць після обробки пестицидами (у днях).

Фонові допустимі залишки - допустима залишкова кількість стійких пестицидів, які неминуче присутні у продуктах харчування внаслідок їх використання у минулому і зумовлені процесами міграції у природних умовах. Фізико-хімічним властивостям сполук останнім часом приділяють велику увагу. Майже всі пестициди, за окремими винятками, ліпофільні (добре розчиняються у жирі) й тому вільно проходять через шкіру тварин. На ступінь токсичності впливає форма пестицидів: масляні речовини деяких речовин токсичніші, ніж водні емульсії або гранульовані форми.

Одні і ті самі отруйні речовини по-різному діють на людей та окремі види тварин. Так, беладонна містить алкалоїди тропанового ряду, а наперстянка містить серцеві глікозиди. Травоїдні тварини поїдають ці рослини без ознак отруєння. Але коли людина вживає завищені дози препаратів, отриманих з беладони або наперстянки, то обов'язково отруїться.

Дія токсичних речовин значною мірою залежить від шляхів і швидкості надходження їх в організм. Одна і та сама доза токсикантів, яка потрапляє в організм різними шляхами, викликає неоднаковий токсичний ефект. Так, вдихаючи великі кількості парів гексану, через 1-3 хвилини людина може втратити свідомість; якщо така сама або навіть більша кількість гексану потрапить в організм людини через стравохід, його токсичність виявляється значно слабшою.

Характерно, що при стенокардії таблетку нітрогліцерину поволі розсмоктують під язиком, і діє він доволі швидко. Якщо ту саму кількість нітрогліцерину у вигляді спиртового розчину випити — його дія значно сповільнюється.



Дякую за увагу!