

УДК 543.395:612.017.2

**О.А. Наконечна, Д.І. Маракушин, С.О. Стеценко,  
С.В. Закірова\*, Л.І. Артюгіна**

*Харківський національний медичний університет  
\*Харківська ЗОСШ № 131*

## **СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МЕХАНІЗМИ АДАПТАЦІЇ ДО ДІЇ КСЕНОБІОТИКІВ**

Проаналізовано сучасні літературні джерела, в яких надано уявлення про механізми адаптації до дії ксенобіотиків. Хімічні речовини здатні змінювати процеси клітинного гомеостазу, що призводить до функціональних порушень на відповідних рівнях з розгортанням «порочних кіл». При аналізі дії ксенобіотика на організм поширеним є системний підхід. За умови дії хімічної речовини включаються адаптаційні механізми, у формуванні яких беруть участь інтегративні системи організму: нервова, ендокринна, імунна. Ці наукові факти є теоретичною базою для створення системи діагностики та моніторингу порушень гомеостазу.

**Ключові слова:** адаптація, ксенобіотики, інтегративні системи, гомеостаз, моніторинг.

Одним із важливих факторів, що забезпечують діяльність організму в екстремальних ситуаціях, є підтримка гомеостазу, порушення якого за умов впливу ксенобіотиків може призвести до розвитку патологічних процесів. Погіршення екологічної ситуації внаслідок появи в навколишньому середовищі великої кількості небезпечних хімічних речовин, у тому числі й тих, що мають мутагенні й канцерогенні властивості, робить актуальним вивчення стану інтегративних систем контролю гомеостазу організму та механізмів його адаптації [1, 2].

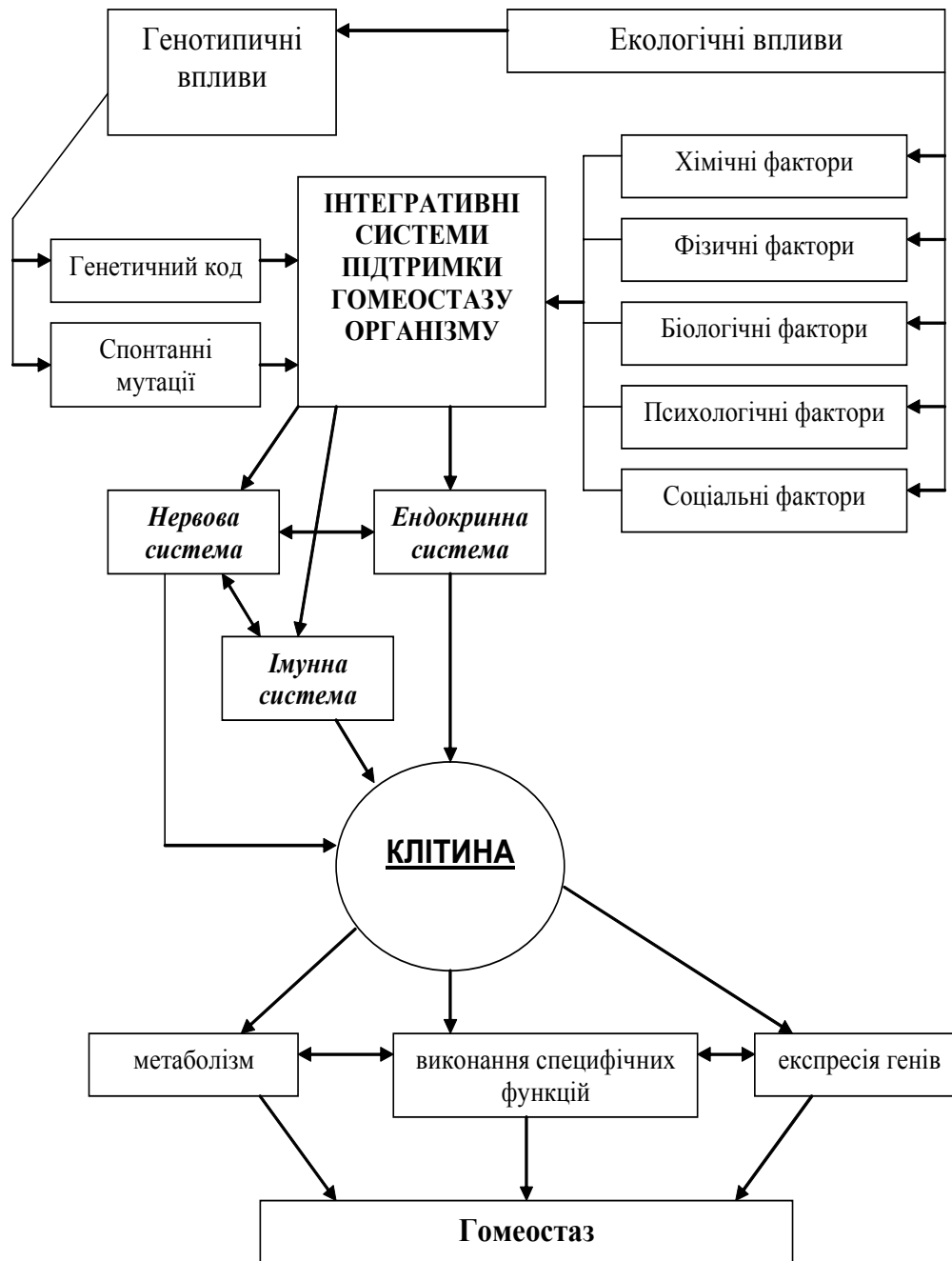
Відомо, що головні інтегративні й адаптивні системи організму (нервова, ендокринна, імунна) знаходяться в тісній функціональній взаємодії. Сучасні уявлення про вплив екологічних факторів, у тому числі й хімічних, на організм відображені на рисунку. Виходячи з концепції багаторівневої регуляції підтримки гомеостазу, дію екогенних факторів розглядають відповідно цим рівням: центральному, системному, міжсистемному, клітинному та молекулярному [3, 4]. Однією з

найчутливіших інтегративних систем організму, яка на ранніх етапах реагує на дію шкідливих чинників навколишнього і виробничого середовища, є імунна [5]. Швидке реагування імунної системи на екзогенні подразники в першу чергу обумовлено особливістю її будови та тісним взаємозв'язком з нервовою й ендокринною системами.

Нормальна імунна відповідь забезпечується злагодженою участю клітинних і гуморальних компонентів неспецифічної резистентності та специфічної імунологічної реактивності [5, 6]. Імунотоксичність визначають як властивість ксенобіотика викликати порушення функції імунної системи, що виявляється неадекватними імунними реакціями. Імунотоксичність ксенобіотиків розглядають у двох аспектах: безпосередня пошкоджуюча дія речовини на імунну систему і участь імунної системи в реалізації механізмів їх токсичної дії.

В основі імунологічних порушень за дії токсичних речовин лежать різні механізми: від грубого пошкодження стовбурових клітин

© О.А. Наконечна, Д.І. Маракушин, С.О. Стеценко та ін., 2013



Екологічні впливи на системи підтримки гомеостазу організму

кісткового мозку (порушення їх проліферації та диференціювання) до зміни продукції цитокінів, модуляції рецепторів на мембранах імунокомпетентних клітин, кількісних і якісних порушень клітин імунної системи [7]. Імуноотоксична дія ксенобіотиків на організм може виявлятися як пригніченням (імуносупресія), так і підсиленням (імуностимуляція)

функції імунної системи. Імуносупресивний ефект полягає у зниженні показників неспецифічної резистентності та імунологічної реактивності, наслідком чого є підвищення чутливості організму до інфекційних агентів (вірусів, бактерій, грибів) та розвиток неопластичних процесів, утворення пухлин. Властивості імуносупресорів притаманні біль-

шості хімічних речовин, які порушують процеси клітинного ділення, розподілу, диференціювання та синтезу білка. Імуностимуляція характеризується підсиленням імунної відповіді організму. Результатом імуностимуляції є формування алергійних реакцій. Алергенні (сенсibiliзуючі) властивості ксенобіотиків виявляються в концентраціях, на декілька порядків нижчих за ті, що спричиняють токсичну дію. Хімічні алергени, як відомо, являють собою гаптени, які набувають властивості антигенів після їх кон'югації з тканинними або сироватковими білками, носіями антигенного комплексу. В якості носія гаптену можуть також виступати інші макромолекули – поліпептиди, полісахариди, ліпопротеїни. Особливу реакційну активність при утворенні зв'язків з носієм мають сполуки, у структурі яких присутні аміно-, нітро- і азокарбамінові групи. У взаємодію з носієм може вступати як сам ксенобіотик, так і продукти його метаболізму.

Розрізняють первинні та вторинні порушення гомеостазу за умов дії ксенобіотиків [1, 2]. До первинних порушень належать молекулярні взаємодії чужорідної речовини з рецепторами, гомеостатичні порушення на клітинному рівні, початкові порушення функціональних систем, і тлумачать їх як пусковий патогенетичний механізм. До вторинних порушень відносяться компенсаторні механізми, що характеризують картину токсичної дії того чи іншого фактора. Таким чином, у взаємодії ксенобіотика з організмом доцільно розрізнити молекулярні біохімічні механізми пошкоджуючої дії та процеси, що компенсують цю дію і спрямовані на відновлення гомеостазу.

Хімічні агенти змінюють процеси клітинного гомеостазу, що призводить до функціональних порушень на відповідних рівнях – це первинні зсуви гомеостазу. При досягненні критичного зсуву первинних порушень до патологічного процесу залучаються спряжені системи, при цьому порушення рівноваги у функціонуванні систем стають більш поширеними та значними. Опосередкування ефекту може бути прямим і непрямим. В останньому випадку порушення гомеостазу пов'язані з розгорненням ланцюга явищ, внаслідок яких можуть утворюватися так звані «порочні кола». При аналізі дії будь-якого ксенобіотика

найбільш поширеним є системний підхід, що витікає з принципу оцінки переважаючої дії на ту чи іншу систему [8]. Ступінь порушення гомеостазу залежить також від комбінованої дії, інтенсивності й тривалості дії хімічних факторів на організм [1, 2, 6, 9].

Взаємодія ксенобіотиків з організмом призводить до включення адаптаційних і компенсаторних механізмів, у формуванні яких беруть участь усі системи регуляції гомеостазу: нервова, ендокринна, імунна та ін. [5, 10].

Для вивчення механізмів адаптації до дії хімічних речовин необхідним є знання процесу інтоксикації, який умовно поділяють на декілька етапів [11]: 1-й – розвиток комплексу первинних реакцій організму на втручання ксенобіотика та транспортування його до мішеней взаємодії; 2-й – розвиток реакцій організму, обумовлених специфічною і побічною взаємодією хімічного агента з біологічними субстратами організму, а саме з ферментами, медіаторами, мембранними комплексами тощо; 3-й – формування структурно-функціональних патологічних змін тканин через недостатність первинних адаптаційних реакцій; 4-й – відновлення або розвиток пошкоджень структури та функцій тканин, органів та систем організму. При будь-якому ступені інтоксикації розвиток адаптаційних реакцій в організмі проходить за двома основними напрямками: власно детоксикація ксенобіотиків – окиснення, зв'язування, виведення – з пошуком резервів із забезпечення енергією цих процесів і покриття енергодефіциту, що виник. Найбільш ефективні механізми адаптації організму до дії ксенобіотиків реалізуються через функціонування структурних і біохімічних систем, здатних забезпечувати швидке їх виведення із зони можливої дії та організму в цілому.

Екстремальний вплив хімічних речовин одночасно може викликати пошкодження цитохрому Р-450 і системи ферментів, що забезпечують створення енергетичного резерву організму. При цьому причинами енергодефіциту можуть бути неспецифічні поразки мембран мітохондрій, а також сам процес детоксикації, що викликає виснаження фонду НАДФ, глікогену, аскорбінової кислоти та відновленого глутатіону. Свідченням цього є пригнічення детоксикуючої функції печінки з ознаками енергодефіциту: дистрофічні зміни

у печінці і нирках, зниження активності сукцинатдегідрогенази, виразний зсув тіолдисульфідної рівноваги у бік підвищення окиснених форм низькомолекулярних тіолів [11].

Останнім часом багато вчених вважають за необхідне в умовах екологічного неблагополуччя в залежності від стану адаптації або зриву адаптаційних механізмів проводити заходи, направлені на нівелювання екогенного впливу на інтегративні системи організму [5, 12]. Результат екологічних впливів на імунну систему – це її адаптація або дисфункція. Варіантами адаптації є: 1) відсутність відхилень в імунограмі та клінічних проявів, 2) наявність відхилень в імунограмі та відсутність клінічних проявів. Дисфункція імунної системи – розвиток вторинної імунної недостатності та імунодефіцитних станів – це результат зриву адаптаційних механізмів [1, 5, 12].

Таким чином, за умов постійного впливу на організм хімічних факторів зовнішнього середовища його адаптаційні механізми знаходяться у стані напруження з подальшим розвитком стресових ситуацій і функціональних розладів різних органів і систем. У цілому наведені факти є теоретичною базою для створення системи діагностики та моніторингу порушень гомеостазу, в якій гомеостатична рівновага служить інтегральним і достатньо адекватним показником для виявлення ступеня ризику виникнення захво-

рювань, що мають прямий або опосередкований зв'язок з хімічними впливами. Останнім часом висловлюється думка про те, що необхідною умовою правильної інтерпретації діагностичних даних є облік генетично зумовленої чутливості індивідуума до ксенобіотиків. Технологічну основу динамічного тестування основних механізмів підтримки та регуляції гомеостатичної рівноваги організму повинні перш за все складати нові технології типу аналізу нуклеїнових кислот, поліморфізму ДНК та оцінки імунного, нервового й ендокринного статусу. Перспективними виявляються подальші динамічні комплексні медико-біологічні дослідження з використанням методів неінвазивної діагностики для оцінки стану здоров'я населення. Важливим доповненням є деякі традиційні клінічні методи обстеження, найбільш інформативні для вирішення поставлених задач, та адаптовані до умов масових спостережень діагностичні методи, напрацьовані біохіміками та іншими спеціалістами в експериментальних дослідженнях. До них, наприклад, відноситься вивчення стану гомеостазу, активності ферментів тканинного дихання та антиоксидантної системи, рівня детоксикаційної функції печінки, перекисного окиснення ліпідів та ін. Такий підхід дозволить приступити до вирішення проблеми виявлення схильності організму до виникнення захворювань хімічної етіології.

### Список літератури

1. Волощенко О.И. О вероятных механизмах формирования предпатологических состояний организма при действии экзогенных факторов окружающей среды / О.И. Волощенко, В.И. Ляшенко // Врачебное дело. – 1996. – № 7–9. – С. 49–54.
2. Губский Ю.И. Химические катастрофы и экология / Ю.И. Губский, В.Б. Долго-Сабуров, В.В. Храпак. – К.: Здоров'я, 1993. – 224 с.
3. Гнатейко О.З. Екогенетичні аспекти патології людини, спричиненої впливом шкідливих факторів зовнішнього середовища / О.З. Гнатейко, Н.С. Лук'яненко // Здоров'я ребенка. – 2007. – № 6 (9). – С. 15–24.
4. Саприн А.Н. Окислительный стресс и его роль в механизмах апоптоза и развития патологических процессов / А.Н. Саприн, Е.В. Калинина // Успехи биол. химии. – 1999. – Т. 39. – С. 289–326.
5. Наконечна О.А. Вплив простих поліефірів на вміст імуноглобулінів та цитокінів в плазмі крові щурів / О.А. Наконечна // Український медичний альманах. – 2010. – № 3. – С. 134–136.
6. Куценко С.А. Основы токсикологии / С.А. Куценко / под ред. С.А. Куценко. – СПб.: Фолиант, 2004. – 720 с.
7. Immunotoxicology / A. Berlin, G. Dean, M. Draper [et al.]. – Geneva, 1987. – 495 p.

8. Воробьев А.В. Общие подходы к определению экологической опасности антропогенных факторов окружающей среды / А.В. Воробьев, В.И. Коровкин, В.П. Падалкин // Гигиена и санитария. – 1991. – № 9. – С. 9–13.

9. Гонський Я.І. Корекція порушень ендогенної інтоксикації при експериментальному токсикозі, спричиненому поєднаною дією нітриту натрію та тетрахлорметану / Я.І. Гонський, С.С. Гранківська // Експерим. та клін. фізіологія і біохімія. – 2002. – Т. 3, № 19. – С. 12–16.

10. Кундиев Ю.И. Адаптационные и компенсаторные реакции при воздействии на организм экзогенных химических соединений / Ю.И. Кундиев, В.А. Тычинин, И.М. Трахтенберг // Curricul medical. – 1996. – № 5. – Р. 41–48.

11. Сидорин Г.И. Адаптация как основа защиты организма от вредного действия химических веществ / Г.И. Сидорин, Л.В. Луковникова, А.Д. Фролова // Российск. химич. журнал. – 2004. – № 2. – С. 44–50.

12. Імунотоксичні ефекти за умов підгострого комбінованого впливу пріоритетних забруднень водного середовища / О.І. Вінарська, С.В. Лук'янчук, Н.А. Никонова [та ін.] // Довкілля та здоров'я. – 2007. – Т. 43, № 4. – С. 3–7.

***О.А. Наконечная, Д.И. Маракушин, С.А. Стеценко, С.В. Закирова, Л.И. Артюгина***  
**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ АДАПТАЦИИ К ДЕЙСТВИЮ КСЕНОБИОТИКОВ**

Проанализированы современные литературные источники, в которых дано представление о механизмах адаптации к действию ксенобиотиков. Химические вещества способны изменять процессы клеточного гомеостаза, что приводит к функциональным нарушениям на соответствующих уровнях с развёртыванием «порочных кругов». При анализе действия ксенобиотика на организм распространённым является системный подход. В случае действия химического вещества включаются адаптационные механизмы, в формировании которых берут участие интегративные системы организма: нервная, эндокринная, иммунная. Эти научные факты являются теоретической базой для создания системы диагностики и мониторинга нарушений гомеостаза.

***Ключевые слова:*** адаптация, ксенобиотики, интегративные системы, гомеостаз, мониторинг.

***О.А. Nakonechnaya, D.I. Marakushin, S.A. Stetsenko, S.V. Zakirova, L.I. Artugina***  
**CONTEMPORARY VIEWS OF ADAPTATION MECHANISMS TO THE ACTION XENOBIOTICS**

Contemporary literature sources were analyzed, where adaptation mechanisms to xenobiotic's action were represented. Chemical substances are able to change processes of cellular homeostasis which leads to functional disorders at corresponding levels with the development of «vicious circles». Systemic approach is widespread during analysis of xenobiotic action on the organism. Adaptation mechanisms are turned on which involve recruitment of organism integrative systems, including nervous, endocrine, immune systems, as the result of chemical substance's action. These scientific facts are theoretical base for creation of systems for diagnostic and monitoring of homeostasis disorders.

***Key words:*** adaptation, xenobiotics, integrative systems, homeostasis, monitoring.

*Поступила 30.09.13*