

Адаптация как основа защиты организма от вредного действия химических веществ

Г. И. Сидорин, Л. В. Луковникова, А. Д. Фролова

ГЕННАДИЙ ИВАНОВИЧ СИДОРИН — профессор, заведующий лабораторией токсикологии Северо-западного научного центра гигиены и общественного здоровья МЗ РФ. Область научных интересов: профилактическая токсикология, метаболизм и механизм действия промышленных ядов.

ЛЮБОВЬ ВЛАДИМИРОВНА ЛУКОВНИКОВА — профессор кафедры общей и клинической токсикологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. Область научных интересов: общая токсикология, биохимические механизмы токсичности, механизмы адаптации к действию химических веществ. E-mail lukovnikova.L@mail.ru

АДА ДМИТРИЕВНА ФРОЛОВА — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. Область научных интересов: профилактическая токсикология, метаболизм и патогенез токсического действия промышленных ядов, концептуальные основы ускоренного гигиенического регламентирования органических и неорганических соединений.

193036, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 4, ГУ Северо-западного научного центра гигиены и общественного здоровья МЗ РФ, лаборатория токсикологии, тел. (812)277-00-09, факс (812)277-02-64, E-mail sidorin.g@mail.ru

В связи с неблагоприятной социально-экологической обстановкой, вызванной интенсивным загрязнением окружающей среды, важнейшей проблемой медицины стала охрана здоровья населения от воздействия вредного фактора химической природы. Наиболее эффективным методом предупреждения роста заболеваемости от воздействия вредных факторов и сохранения экологического равновесия является разработка и своевременная реализация научно-обоснованных профилактических мероприятий. Однако, по справедливому замечанию академика Д.С. Саркисова [1], «...научно обоснованная профилактика требует столь же полного знания этиологии и патогенеза болезней человека, как и их лечение: чтобы быть высокоэффективной, она должна строиться не столько во многом на предположительных «факторах риска», сколько на точном предстании о механизмах становления и развития патологических процессов».

В рамках указанной проблемы неизбежно возникают вопросы: в какой степени организм человека может противостоять возрастающим химическим нагрузкам и каковы его потенциальные возможности, как их следует учитывать при поиске средств профилактики и лечения отравлений. В этой связи актуальным направлением в токсикологии становятся исследования механизмов адаптации к действию ксенобиотиков, а также выбор объективных критериев оценки резистентности организма (состоявшейся или несостоявшейся адаптации) к действию химических веществ.

Научные основы адаптации к промышленным ядам впервые были сформулированы Н.В. Лазаревым как учение о «Состоянии неспецифически повышенной сопротивляемости — СНПС». Это учение, возникшее наряду с теорией Г. Селье [2] об общем адаптационном синдроме, рассматривает природу адаптационных изменений в организме, развиваемых в ре-

зультате длительного воздействия относительно низких доз и концентраций промышленных ядов. Сведения о факте повышения резистентности организма при действии химического вещества были опубликованы еще в 1928 году (работа Л.П. Брюлловой и М.П. Любимовой, выполненная под руководством Н.В. Лазарева). Позднее, в работах Е.И. Люблиной, И.В. Олюнина, М.А. Розина и других было показано, что при хроническом отравлении химическими веществами возникают физиологические реакции, свидетельствующие о появлении «положительных» симптомов [3]. Эти адаптационные симптомы совпадают с проявлениями, которые наблюдаются у животных при введении некоторых лекарств — адаптогенов. Именно такой комплекс наблюдаемых явлений Н.В. Лазарев назвал состоянием «неспецифически повышенной сопротивляемости».

Знание механизмов адаптации к воздействию токсичных веществ необходимо для решения важных прикладных задач, а именно, концепция адаптации дает реальные предпосылки 1) для разработки методов объективной оценки способности организма к адаптации в заданных (конкретных) условиях окружающей среды; 2) для разработки способов диагностики ранних признаков интоксикации; 3) для изыскания новых средств, повышающих способность к адаптации; 4) для оценки реальных размеров опасности (риска) для здоровья человека и научного обоснования гигиенического регламента.

Если рассматривать существование живой материи как ее непрерывную адаптацию к окружающей природе, а именно как выражение универсального закона — второго начала термодинамики, то суть этой адаптации сводится к постоянному «...поглощению из внешней среды освобождающейся свободной энергии, которая аккумулируется и постепенно расходуется живым организмом. За счет этой свободной энергии воз-

никает возможность создания таких упорядоченных структур, которые способны сохранять себя и самовоспроизводиться» [4]. Таким образом, адаптация, по сути, это способ существования любой живой системы. Из такого представления об адаптации вытекают следующие важные следствия. Первое: явление адаптации одновременно содержит в себе и процесс и результат, что существенно меняет понятия о нормальных, патологических и промежуточных состояниях организма. Второе: все процессы адаптации к нагрузкам и патологическим изменениям, вызванным вредными факторами эндогенной и экзогенной природы (в том числе и воздействием ксенобиотиков), осуществляются на том же «оборудовании», которое «сконструировано» длительной эволюцией живых организмов, т.е. которое обеспечивает физиологические процессы и в оптимальных условиях само существование организма. Третье: адаптация в условиях нарастания функциональных нагрузок и патологических состояний должна происходить за счет увеличения потребления организмом энергии и включения имеющихся компенсаторных механизмов.

Для выработки представлений об адаптации к воздействию химических веществ необходимо знание процесса интоксикации. Рассматривая процесс интоксикации как взаимодействие яда и организма, его можно условно разделить на несколько этапов: 1) развитие комплекса первичных реакций организма на внедрение ксенобиотика и транспортировка его до точек (мишеней) взаимодействия; 2) развитие реакций организма, обусловленных специфическим и побочным взаимодействиями химического агента с биологическими субстратами организма (ферментами, медиаторами, мембранными образованиями и т.д.); 3) формирование структурно-функциональных патологических изменений тканей в результате недостаточности первичных адаптационных реакций; 4) восстановление или развитие поврежденной структуры и функций тканей, органов и систем организма. Каждому из этих этапов соответствует определенный комплекс генетически обусловленных специфических и общих адаптационных реакций. Поэтому вполне естественно, что при любой степени интоксикации развитие адаптационных реакций в организме идет по двум основным направлениям: собственно детоксикация ксенобиотиков — окисление, связывание, выведение — с изысканием резервов по обеспечению энергией этих процессов и покрытие возникающего энергодифицита. Наиболее эффективные механизмы адаптации организма, включаемые после попадания в его внутренние среды ксенобиотиков, реализуются через функционирование структурных и биохимических систем, способных обеспечивать быстрое выведение яда из зоны его возможного действия и организма в целом.

Первым доказательством такого механизма является то обстоятельство, что с повышением дозы ксенобиотика скорость его выведения из организма почти линейно возрастает [5, 6]. В наших экспериментах при

однократном введении в брюшную полость белых крыс гидрохлорида 3-гидроксибензил-4-аминобутановой кислоты в дозе 10 мг/кг средняя скорость элиминации из организма почками равнялась 16,1 мкг/(мл·ч). При поступлении дозы в 100 мг/кг скорость выведения этого вещества с мочой увеличивалась почти в четыре раза и достигала 64,5 мкг/(мл·ч).

Другим важным механизмом адаптации, ответственным за детоксикацию и выведение ксенобиотика, является процесс метаболизма [7—9]. При этом также показано, что скорость метаболизма, судя по скорости выведения метаболитов с мочой, возрастает с увеличением вводимой дозы. Однако это происходит до определенной величины вводимой дозы, после которой наступает процесс торможения (табл. 1).

Биотрансформация ксенобиотиков является многоступенчатым процессом, в котором одновременно или поочередно участвуют многие ферменты детоксикации (монооксигеназы, трансферазы, гидролазы и др.). Известные реакции и ферментные системы, осуществляющие метаболизм ксенобиотиков, условно разделяются на два типа [8—10]. Один тип биотрансформации ядов объединяет молекулярные механизмы, действие которых локализуется в цитозоле, митохондриях, пероксисомах и лизосомах. Эти механизмы реализуются преимущественно при попадании в организм водорастворимых соединений, в частности, таких как диметиламинопропионитрил. Другой тип метаболизма включает молекулярные механизмы, связанные с функцией монооксигеназных систем, локализованных на мембранах эндоплазматического ретикулума, где осуществляются две фазы детоксикации липофильных ксенобиотиков. Первая фаза заканчивается образованием метаболитов, содержащих нуклеофильные группы, которые биологически более активны, чем исходная молекула. Эти реакционноспособные продукты биотрансформации подвергаются второй фазе детоксикации — процессу конъюгации. Реализуемые как единый, четко скоординированный комплекс, обе эти фазы приводят к увеличению гидрофильности, снижению биологической активности и токсичности молекул и легко удаляются из организма [11, 12].

Кроме того, есть вещества, которые в зависимости от попавшей в организм дозы, могут метаболизироваться как цитозольными ферментами, так и системой монооксигеназ [13, 14, 15, 21].

Таблица 1

Скорость выведения по данным с мочой белых крыс в зависимости от величины введенной дозы диметиламинопропионитрила (ДМПН) и N-β-(цианэтил) диэтилентриамин (N-β-ЦЭДТА)

Введенная доза в долях от ДЛ ₅₀	Введенная доза		Скорость выведения по данным, мкг/(мл·ч)	
	в ммоль/кг		ДМПН	N-β-ЦЭДТА
	ДМПН	N-β-ЦЭДТА		
0,025	—	0,96	—	0,05
0,033	0,8	1,28	0,50	0,14
0,050	1,19	1,92	0,35	0,18
0,100	2,39	—	0,58	—
0,200	4,77	7,66	0,43	0,06
0,333	7,95	12,77	0,34	0,09

Биохимическими компонентами системы, осуществляющей первую фазу детоксикации, являются цитохром Р-450, ответственный за активацию кислорода и связывание субстрата, НАДФ·Н-цитохром-Р-450-редуктаза, цитохром *b*₅ и НАДН-цитохром-*b*₅-редуктаза [16], а также НАДФ·Н-флавінзависимые монооксигеназы и НАДФ·Н-флавін-редуктаза [17]. Отметим, что к настоящему времени открыто более 30 индивидуальных белков цитохрома Р-450. Результаты работ по расшифровке нуклеотидных последовательностей генома человека позволяют предположить, что их число значительно больше и составляет 50—60 [18].

При исследовании влияния на скорость выведения, токсикодинамику и токсичность веществ функционального состояния биохимических систем, функционально способных к метаболизму ксенобиотиков, нами было показано, что активация функции цитохром-Р-450-зависимых монооксигеназ фенобарбиталом приводит к более быстрому прохождению ксенобиотиков через организм. Так, у животных, предварительно получавших фенобарбитал, максимальное количество ¹⁴С-квартазина (хлорид 1,1-диметил-1-(2-хлорэтил)-гидразиния) (см. рисунок) после однократного введения в брюшную полость накапливалось в печени в два раза быстрее, чем у интактных животных и в шесть раз уменьшался период полувыведения «метки». Анало-

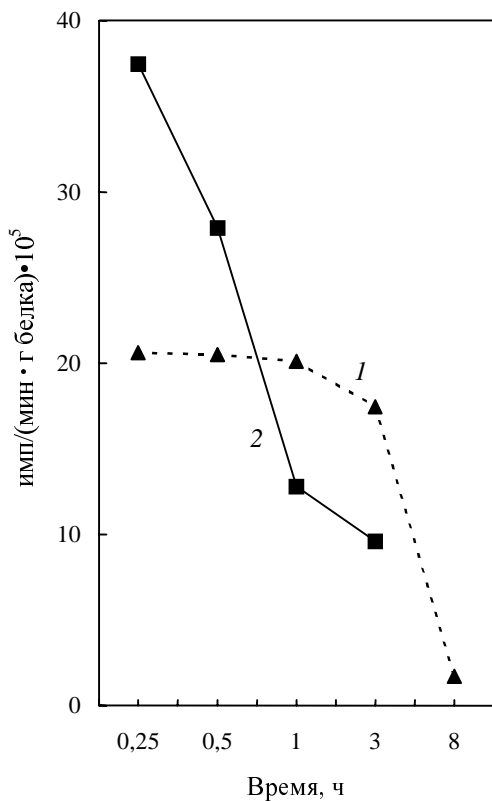


Рис. Токсикокинетика ¹⁴С-квартазина в печени интактных и предварительно индуцированных фенобарбиталом крыс:

ряд 1 — динамика ¹⁴С-квартазина в печени крыс после однократного введения интактным животным ($y_1 = 20,7 - 0,3x - 0,26x^2$, $R^2 = 0,59$; $SD = 15,5$); ряд 2 — динамика ¹⁴С-квартазина в печени крыс после однократного введения предварительно индуцированным животным ($y_2 = 48,6 - 47,2x + 11,4x^2$, $R^2 = 0,92$; $SD = 6,5$)

гичными оказались результаты, полученные при исследовании токсикокинетики этилового эфира нитроуксусной кислоты, — фенобарбитальная активация микросомальных монооксигеназ увеличивает скорость превращения и выведения эфира и его метаболитов.

Установлено также, что изменение токсикокинетических параметров у животных с активированными монооксигеназами сопровождается значительным изменением клиники отравления. Так, у индуцированных крыс после введения этилового эфира нитроуксусной кислоты в дозе, соответствующей ЛД₅₀, снижение температуры было достоверно меньше, чем у неиндуцированных животных, получавших ту же дозу эфира. Восстановление температуры до нормального уровня у выживших животных проходило быстрее, чем у неиндуцированных. И наконец, у животных, получавших предварительно фенобарбитал, судорожный период был менее выражен [19]. Химкокцид [1,3-бис(*n*-хлорбензилиденамино)гуанидин], введенный животным с предварительно активированной фенобарбиталом монооксигеназной системой, практически полностью теряет способность угнетать моноаминооксидазу печени [20].

Далее, нами показано, что токсичность химических веществ, введенных животным с предварительно индуцированными ферментными системами, в большинстве случаев значительно снижается. Ингибирование микросомальных монооксигеназ четыреххлористым углеродом, напротив, вызывало увеличение токсичности испытуемых веществ (табл. 2).

В организме существует система регуляции скорости реакций ферментов эндоплазматического ретикулума. В первую очередь, что очень важно, в качестве регуляторов активности гидроксилаз могут выступать сами ксенобиотики [21]. Если в обычных условиях микросомы содержат в функционально активном состоянии лишь около 5% всего цитохрома Р-450 [22], то по мере поступления в организм химического вещества-субстрата количество цитохрома Р-450 и его активность повышаются [23], возрастает содержание в организме так называемого субстрата связывающего белка [24], а также увеличивается активность

Таблица 2

Изменение токсичности исследуемых веществ в зависимости от активности микросомальных монооксигеназ.

ДЛ₅₀ исследуемых веществ при введении их интактным животным принята за 100 %

Вещество	% изменения токсичности на фоне	
	фенобарбитала*	CCl ₄ **
Квартазин	-20	+60
Химкокцид	-90	+34
Метилловый эфир нитроуксусной кислоты	-40	0
Этиловый эфир нитроуксусной кислоты	-40	0
Трибутиламин	-70	+60
Тетраметилдипропилтриамин	-30	+10

* Индуктор микросомальных монооксигеназ. ** Ингибитор микросомальных монооксигеназ.

НАДФ · Н-цитохром-Р-450-редуктазы [25], что и обеспечивает в целом высокую скорость метаболизма. При этом в зависимости от химической природы ксенобиотика начинается синтез соответствующих изоформ этого фермента [26–28].

Безусловно, повышение устойчивости организма к повреждающему действию ксенобиотиков обеспечивается значительной перестройкой внутриклеточных биоэнергетических механизмов. Подтверждением этому являются результаты экспериментов [29], в которых показано максимальное накопление «метки» в мембранах митохондрий и микросом через три часа после однократного введения ¹⁴С-диоуксана и ¹⁴С-толуола в дозах 1/10 ЛД₅₀, а методом электронной микроскопии гепатоцитов отравленных животных было выявлено также гипертрофия митохондрий, канальцев эндоплазматической сети, снижение количества рибосом и накопление гликогена, что свидетельствует об активации энергетических и детоксикационных процессов. Аналогичные результаты получены в экспериментах, в которых животных (крысы) подвергали однократной ингаляции перфторпентаном в концентрации 24 мг/л (1/5 ДЛ₅₀) [30], а также после острого отравления ССl₄ [31] и др.

Пусковым механизмом этих изменений являются, по-видимому, возникающие в результате химической нагрузки начальные признаки внутриклеточного энергодефицита, постепенное накопление токсичных недоокисленных эндогенных субстратов [32, 33]. При этом для регуляции процесса образования высокоэнергетических продуктов важны не столько изменения концентрации отдельных аденилатов (носителей макроэргов), сколько соотношение АТФ/АДФ · Ф — так называемый фосфатный потенциал [34]. Экспериментально установлено [35–37], что одним из механизмов повышения биохимической устойчивости организма после активного состояния, вызванного каким-либо воздействием, в том числе и химическим агентом, является фаза «переброса» или «суперкомпенсации» (по определению Н.Р. Чеговец). Наиболее существенное в этом механизме — избирательное накопление и периодическое переключение энергетических процессов на окисление янтарной кислоты [35].

При хроническом поступлении ксенобиотиков в дозах и концентрациях значительно ниже среднесмертельных, особенно в концентрациях, близких к пороговым, адаптационные возможности организма реализуются с большей эффективностью. При этом клетка, обладая запасом энергии и временем для защиты от вредного действия, способна реализовать наиболее выгодные и оптимальные пути и механизмы своего функционирования. Проведенные нами эксперименты с ингаляционной заправкой животных различными химическими веществами показали, что ингибирующий эффект исследуемых соединений на микросомальное окисление достигал максимальной величины практически в течение первого месяца воздействия. Затем на фоне дальнейшего воздействия постоянных кон-

центраций веществ активность микросомальных монооксигеназ постепенно восстанавливалась и к окончанию воздействия вредного фактора возвращалась к уровню контроля. Высота максимума и время достижения ингибирующего эффекта зависят от исходной концентрации ксенобиотика, субстратной специфичности к цитохрому Р-450 и скорости микросомального окисления. Общая форма динамической кривой активности микросомальных монооксигеназ при ингаляционном поступлении ядов с различными физико-химическими и биологическими свойствами еще раз свидетельствует о том, что причиной такого неспецифического характера токсикодинамики являются не токсические свойства ксенобиотиков, а генетически обусловленные механизмы самого организма, обеспечивающие определенный уровень его функционирования в реальных условиях окружающей среды. Важно отметить, что характер динамики микросомального окисления идентичен токсикодинамике показателей функции других органов и систем, особенно тех, которые непосредственно связаны с детоксикацией и выведением ксенобиотиков, в частности, системы глутатиона и почек. Выявленные обстоятельства еще раз подтверждают мнение о том, что монооксигеназный аппарат эндоплазматического ретикулаума входит в единую систему защиты организма от воздействия вредного фактора химической природы как ее ведущее звено [38, 10].

Однако было бы неправильным принимать явление адаптации организма как процессы безболезненные, тем более что они не всегда являются абсолютно целесообразными [39]. В этом отношении особую опасность представляют экстремальные воздействия химического агента, а также хроническое поступление ядов в организм в концентрациях или дозах, значительно (на порядок и более) превышающих пороговые.

Экстремальное воздействие химических веществ вызывает одновременное повреждение цитохрома Р-450 (табл. 3) и системы ферментов, обеспечивающих создание энергетического резерва организма. При

Таблица 3

Состояние микросомального окисления в гепатоцитах белых крыс после трехдневного введения промысленных ядов в дозе 1/3 ДЛ₅₀

Обозначения: ДМПН — диметиламинопропионитрил; ДМДТ — диметилдипропилентриамин; ТБА — трибутиламин; ХБАГ — 1,3-бис(п-хлорбензилденамино) гуанидин

Исследуемые показатели	Вещество			
	ДМПН	ДМДТ	ТБА	ХБАГ
Время окисления гексенала, мин	101	178*	126*	178
Количество 4-аминоантипирина в моче, нг/мл	65	83	76	115
Количество ацетил-4-аминоантипирина в моче, нг/мл	24*	54*	66*	53*
Содержание цитохрома Р-450, ммоль/г белка	53*	81*	66*	40*
Активность глюкозо-6-фосфатазы, ммоль/(г белка · ч)	83	72*	94	85*

* Результат достоверно отличается от контрольного, $p < 0,05$.

этом причинами энергодефицита могут быть неспецифические поражения мембран митохондрий, а также сам процесс детоксикации, вызывающий истощение фонда НАДФ, гликогена, аскорбиновой кислоты и восстановленного глутатиона. Свидетельством этого является обнаруженное угнетение детоксицирующей функции печени, как правило, сопровождающееся признаками энергодефицита: дистрофические изменения в печени и почках, снижение активности сукцинатдегидрогеназы, выраженный сдвиг тиол-дисульфидного равновесия в сторону повышения окисленных форм низкомолекулярных тиолов.

Примером такого опосредованного ингибирования цитохром-Р-450-зависимых монооксигеназ является действие исследованного нами диметиламинопропионитрила [40, 41]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что при острой интоксикации этим веществом, вызывающим угнетение цитохромоксидазы отщепляющейся нитрильной группой, энергоснабжение организма осуществляется главным образом за счет гликолиза, который быстро приводит к истощению запасов гликогена — источника энергии, обеспечивающего восстановление ферментов микросом и системы глутатиона.

Другим примером, когда причиной срыва адаптационных механизмов является нарушение взаимодействия процессов энергетического и микросомального окисления, может быть острое отравление трихлорэтиленом. Согласно нашим и литературным данным, механизм нарушения процесса энергообразования при действии трихлорэтилена, как и других хлорированных углеводородов, связан, с одной стороны, с их мембранным эффектом, а с другой — со значительными расходами источников энергии (НАДН, НАДФ) на процессы детоксикации.

Обнаруженное нами увеличение содержания катехоламинов (норадреналина) в сердечной мышце (табл. 4) и в крови [30] можно рассматривать как типичную физиологическую реакцию на токсический стресс, обусловленную недостатком энергии. Известно, что дефицит энергетических запасов при различных экстремальных нагрузках на организм является сигналом включения гликолиза, существенную роль в

активации которого играют катехоламины [42]. Однако, если в условиях физической нагрузки адаптационная реакция организма — активация гликолиза способствует накоплению субстратов для перехода на более эффективную работу митохондрий, связанную с окислением янтарной кислоты, то на фоне воздействия химических веществ, таких как трихлорэтилен, этот адаптационный механизм становится фактором, усугубляющим тяжесть патологического процесса. Выброс катехоламинов, стимулируя гликолиз и ингибируя синтез гликогена из уридиндифосфатглюкозы, приводит к истощению запасов углеводного резерва клеток и, как следствие, к снижению активности детоксицирующих ферментов.

Из данных табл. 4 видно, что введение экстремальных доз трихлорэтилена, вызывающее повышение уровня норадреналина, приводит к увеличению на 30% времени окисления гексенала и к повышению на 37% количества малонового диальдегида, что является признаками угнетения активности микросомальных монооксигеназ и активации процессов пероксидного окисления липидов.

Другим важным показателем, подтверждающим снижение энергетического уровня внутриклеточного потенциала под действием ксенобиотиков, является адаптационная перестройка организма отравленных животных по гиперпластическому типу. Так, при интоксикации диметилцианэтилпропандиамином и N-β-(цианоэтил)диэтилентриамином в костном мозге подопытных крыс наблюдалось достоверное увеличение гемоцитобластов, некоторых клеточных популяций эритроидного ростка, а также количества митозов клеток миелоидного ряда. При поступлении в организм исследованных нами ряда ксенобиотиков (метилового эфира нитроуксусной кислоты, диметилдипропилен-триамина, тетраметилдипропилен-триамина, химкокцида и диметиламинопропионитрила)* в периферической крови достоверно повышалось относительное количество лимфоцитов и развивался нейтрофилез (сдвиг формулы влево) с активацией в нейтрофилах щелочной фосфатазы [43]. Последнее обстоятельство является характерным для состояния так называемого токсикологического стресса [44].

Хорошо известно, что при активации реакций микросомального гидроксирования, как и ряда других окислительных процессов в аэробных клетках, наряду с возрастанием концентрации активных промежуточных метаболитов, усиливается генерация активных форм кислорода — супероксид-радикала (O_2^{\cdot}), пероксида водорода, синглетного кислорода (1O_2). Эти формы кислорода, если они не успевают разрушиться под действием соответствующих ферментов, могут вызвать образование высокорекреационного гидроксильного радикала $\cdot OH$, ферментная защита против которого практически отсутствует [45]. Несмотря на имеющуюся в организме мощную систему ферментов (супероксиддисмутаза, каталаза, пероксидаза), способную разрушить сво-

Таблица 4

Исследуемые показатели	Изменение содержания катехоламинов, малонового диальдегида и времени окисления гексенала у белых крыс после трехкратного введения трихлорэтилена в дозе 1500 мг/кг (n=10)	
	Контрольная группа (M±m)	Подопытная группа (M±m)
Норадреналин, нг/ткани	24,24±2,60	37,72±3,48 p < 0,01
Адреналин, нг/ткани	15,09±0,89	15,20±2,33 p > 0,05
Малоновый диальдегид, отн.ед.	0,135±0,010	0,186±0,020 p < 0,05
Время окисления гексенала, мин	21,0±1,6	29,7±3,0 p < 0,05

* Все вещества, использованные в данной работе, были изучены по заказу предприятий с целью гигиенического регламентирования примесей в воздухе рабочей зоны.

бодные радикалы [45], надежность ее, как и любой сложной системы, имеет ограничения. Вероятность нарушений в организме, обусловленных увеличением концентрации свободных радикалов, по-видимому, пропорциональна интенсивности их генерации, т.е. скорости окисления субстратов, в том числе ксенобиотиков, и обратно пропорциональна активности супероксиддисмутазы [46].

Существенную роль в развитии устойчивости или повышенной чувствительности (риска) к действию ксенобиотиков играет генетически детерминированная индивидуальная чувствительность организма к воздействию факторов окружающей среды. В настоящее время установлена роль ряда полиморфных локусов, участвующих прямо или опосредованно в биотрансформации ксенобиотиков. Сюда относятся гены семейства цитохромов и, прежде всего, цитохром P-450 (ген CYP1A1), контролирующие первую фазу детоксикации, а также гены N-ацетилтрансферазы 2 (Nat2) и глутатион-S-трансферазы M1 (GSTM1), ответственных за нормальное функционирование второй фазы детоксикации и нейтрализацию поступающих в организм ксенобиотиков путем ацетилирования или связывания с глутатионом [14, 47, 48]. В зависимости от особенностей генома различные индивидуумы могут сохранять устойчивость или, наоборот, проявлять повышенную чувствительность к повреждающим агентам, и любые отклонения в функционировании системы детоксикации ксенобиотиков, обусловленные нарушением сопряженных ферментативных реакций первой и второй фаз, могут приводить к вредным последствиям для организма [49–52]. Информация об индивидуальной предрасположенности, связанной с генетическим полиморфизмом ферментов биотрансформации, может рассматриваться в качестве маркера чувствительности человека к воздействию вредных факторов окружающей среды, в том числе к условиям труда. Это позволяет проводить целенаправленный отбор наиболее устойчивого профессионального контингента для работы в конкретных условиях химического производства, выделять среди населения и работающих наиболее уязвимые группы, а также осуществлять специфические профилактические мероприятия для поддержки в группах повышенного риска состояния адаптивности [53].

Подводя итог обсуждаемой проблемы адаптации организма к действию вредного фактора химической природы, следует еще раз подчеркнуть, что состояние любой структурно-функциональной системы, участвующей в процессе адаптирования к действию яда, необходимо рассматривать одновременно как индикатор вредного действия и как показатель адаптивности организма. При этом за вредное действие следует принимать не вообще изменение любых исследуемых показателей органов и систем, отличающихся на $\pm 2\sigma$ от среднестатистических для данной популяции [54], а только те, которые указывают на снижение адаптационных возможностей организма. Эти показатели состояния адаптивности или их относительные величины являются надежными критериями безопасных уровней промышленных ядов при установлении их пороговых доз (или концентраций) в объектах окружающей среды.

При существующем понимании интоксикации как патологического состояния, вызванного общим действием на организм токсичных веществ эндогенного или экзогенного происхождения [6], вряд ли можно согласиться с бытующим представлением об адаптации как фазе интоксикации. Безусловно, адаптация есть первый признак контакта яда с организмом, но она не является детерминирующей причиной развития патологии, которая наблюдается только в случае, если скорость или объем поступления яда превышает приспособительные возможности организма. При любых обстоятельствах клиническая оценка приспособительных функций и реакций как достаточных или недостаточных не меняет их биологической, т.е. адаптационной сущности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций: Руководство. Ред. Д.С. Саркисов М.: Медицина, 1987, 448 с.
2. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. М., 1960, 254 с.
3. Люблина Е.И., Минкина Н.А., Рылова М.Л. Адаптация к промышленным ядам как фаза интоксикации. Л.: Медицина, 1971, 205 с.
4. Меньшиков В.В. Гуморальные механизмы регуляции функций организма в норме и патологии. М.: Медицина, 1970, 256 с.
5. Пиотровски Е. Использование кинетики метаболизма и выведения токсических веществ в решении проблем промышленной токсикологии. М.: Медицина, 1976, 195 с.
6. Филов В.А. Токсикокинетика: вопросы нелинейности. Актуальные проблемы токсикологии. М., 1980, с. 33–40.
7. Тунов Л.А. В: Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций. М.: Медицина, 1987, с. 366–381.
8. Brancaccio A., Mazza V., Di Paolo R. Folia Med. 1971, v. 54, № 10–11, p. 233–237.
9. Zauwerys R. In: Encyclopedia of Occup. Health and Safety. Geneva, 1983, v. 3, Ed. VI, p. 286–289.
10. Тунов Л.А. Токсикология. М.: ВИНТИ, 1981, т. 12, с. 5–64.
11. Кулинский В.И. Соросовский Образовательный журнал, 1999, № 1, с. 8–12.
12. Meyer U.A., Zanger U.M. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1997, v. 37, p. 269–296.
13. Wiebkin P., Prough R.A. Cancer Res., 1980, v. 40, № 10, p. 3524–3529.
14. Метелица Д.И., Попова Е.М. Механизмы окисления алифатических спиртов ферментными системами печени. Биохимия, 1979, т. 44, вып. 11, с. 1023–1035.
15. Prough R.A., Freeman P.C., Hines R.N. J. Biol. Chem., 1981, v. 256.
16. Арчаков А.И. Микросомальное окисление. М.: Наука, 1975, 326 с.
17. Ziegler D.M. Drug Metab. Rev., 1988, v. 19 (I), p. 1–32.
18. Guengerich F.P. Toxicol. Lett., 1994, v. 70, p. 133–138.
19. Сидорин Г.И., Фролова А.Д., Новиков Ю.А. и др. В: Актуальные проблемы гигиенической токсикологии. М., 1980, с. 47–53.
20. Сидорин Г.И., Сходкина Н.И., Луковникова Л.В. и др. В: Современные проблемы профилактической токсикологии. М., 1991, с. 64–68.
21. Ляхович В.В., Цырлов И.Б. Индукция ферментов метаболизма ксенобиотиков. Новосибирск: Наука, 1981, 242 с.

22. Арчаков А.И. Оксигеназы биологических мембран. М.: Наука, 1983, 357 с.
23. Estabrook R.W., Baron J., Peterson J., Ishimura J. Oxygenated cytochrome P-450 as an intermediate in hydroxylation reactions. Biol. Hydroxylation Mechanisms (Boyd G.S., Smellier M.S., eds). L.-N.Y.: Acad. Press, 1972, p. 159—185.
24. Paulson G.R. Residue Revs., 1979, v. 70, p. 31—72.
25. Schenkeman J.B. Chem.-Biol. Interactions. 1971, v. 3, p. 306—307
26. Кобляков В.А., Коляда А.Ю. Некоторые канцероген-метаболизирующие ферменты (НАДФН-цитохром и опухоли). Итоги науки и техники. ВИНТИ. Онкология. М., 1986, вып. 15, с. 175—221.
27. Мишин В.М., Ляхович В.В. Множественные формы цитохрома P-450. Новосибирск: Наука, 1985, 181 с.
28. Hansch C., Steward A.R., Anderson S.M., Bentley D. J. Med. Chem., 1967, № 11, p. 1—11.
29. Михеев М.И., Блинова Т.С., Горлинская Е.П. и др. Актуальные проблемы теоретической и прикладной токсикологии. Сб. науч. трудов. М., 1983, с. 54—62.
30. Шварцман И.Е., Пузырев А.А. В кн.: Проблемы ранней диагностики профессиональных заболеваний химической этиологии. Л., 1973, с. 12—18.
31. Озернюк Н.Д. Рост и воспроизведение митохондрий. М.: Наука, 1978, 263 с.
32. Виноградов В.М. В сб.: Повышение резистентности организма к экстремальным условиям. Кишинев, 1973, с. 105—127.
33. Кондрашова М.Н. Маевский Е.И., Бабаян Р.В. и др. В сб.: Митохондрии. Биохимия и ультраструктура. М.: Наука, 1973, с. 112—129.
34. Wilson D.F., Erecinska M., Drown C., Silver J.A. Arch. Biochem. Biophys., 1979, v. 195, p. 485—493.
35. Кондрашова М.Н. Митохондрии. Молекулярные механизмы ферментативных реакций. М.: Наука, 1972, с. 151—170.
36. Кондрашова М.Н., Маевский Е.И., Розенфельд А.С. и др. Оценка фармакологической активности химических соединений: принципы и подходы. М., 1989, с. 159.
37. Чеговец Н.Р. Вопросы мед. химии, 1962, т. 8, вып. 6, с. 599—602.
38. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. Л.: Медицина, 1986, 279 с.
39. Давыдовский И.В. Приспособительные процессы в патологии. (Медико-биологический аспект проблемы). Вестник АМН СССР, 1962, № 4, с. 27—37.
40. Сидорин Г.И. В сб.: Современные проблемы профилактической токсикологии. М., 1991, с. 4—25.
41. Сидорин Г.И., Луковникова Л.В. В сб.: Актуальные проблемы теоретической и прикладной токсикологии. М., 1988, с. 11—27.
42. Ленинджер А. Биохимия. М.: Мир, 1974, 957 с.
43. Кузьминская Г.Н., Бухарина Н.А., Сходкина Н.И. В сб.: Современные проблемы профилактической токсикологии. Московский НИИ гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана. М., 1991, с. 56—67.
44. Голиков С.Н. Актуальные проблемы современной токсикологии. Фармакология и токсикология. 1981, № 6, с. 645—650.
45. Fridovich J. Science, 1978, v. 20, p. 875—880.
46. Кольтовер В.К. В: Надежность и старение биологических систем. Киев: Наукова Думка, 1987, с. 76—125.
47. Le Marchand L., Sivaraman L., Pierce L. e. a. Cancer Res., 1998, v. 58, p. 4858—4863.
48. Smith G., Stanley L.A., Sim E. e. a. Cancer Surv., 1995, v. 25, p. 27—65.
49. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены «предрасположенности» (введение в предиктивную медицину). СПб.: Интермедика, 2000, 272 с.
50. Викторова Т.В., Корытина Г.Ф., Хуснутдинова Э.К., Терезулова Э.С. Тез. докл. 2-го съезда токсикологов России. М.: Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ Минздрава России, 2003, с. 64—65.
51. Hatagima A. Genetic polymorbhisms and metabolism of endocrine disruptors in cancer susceptibility. Cad. Saude Publica, Rio de Janeiro, 2002, 18(2), p. 357—377.
52. Rojas M., Cascorbi I., Alexandrov K. e. a. Carcinogenesis, 2000, v. 21, p. 35—41.
53. Гуляева Л.Ф., Вавилин В.А., Ляхович В.В. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков в химическом канцерогенезе. Аналитический обзор. Новосибирск, 2000, 85 с.
54. Саноцкий И.В., Уланова И.П. Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических соединений. М.: Медицина, 1975, 325 с.