

ТЕМА 3. ЕКОЛОГІЧНІ ФАКТОРИ.  
ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ДІЇ  
ХІМІЧНИХ ТА БІОЛОГІЧНИХ ФАКТОРІВ НА  
ОРГАНІЗМ ЛЮДИНИ

# Питання для розгляду

3.1 Вплив хімічних факторів навколишнього середовища на здоров'я людини

3.2 Патогенетичні механізми дії хімічних факторів на організм людини

3.3 Токсікокінетика ксенобіотиків

3.4 Основні механізми дії ксенобіотиків

3.5 Детоксикація ксенобіотиків: загальні уявлення

3.6 Патогенетичні механізми дії біологічних факторів на організм людини: загальні уявлення

3.6.1 Плісняві гриби

3.6.2 Бактерії

3.6.3 Рослини, комахи, тварини

## 3.1 Вплив хімічних факторів навколишнього середовища на здоров'я людини

Фактори навколишнього середовища можуть чинити складний і різноспрямований вплив на стан здоров'я населення. Вони можуть виступати як:

**Етіологічні (причинні) фактори**, практично повністю визначаючи розвиток конкретного захворювання. Якщо фактор навколишнього середовища виступає в якості причини захворювання, то його ефект носить назву **детермінуючого (визначального)**.

**Фактори ризику**, тобто бути таким компонентом етіології захворювання, який хоча і важливий для його розвитку і прогресування, але сам по собі за відсутності інших умов (наприклад, генетичної схильності, зміненого статусу організму) не здатний викликати захворювання у конкретної людини.

Фактори навколишнього середовища також можуть:

**Відігравати модифікуючу роль**, тобто змінювати клінічну картину і обтяжувати перебіг хронічного захворювання.

**Чинити змішувальний вплив**. Змішування буває тоді, коли змішувальний фактор поєднується з досліджуваним фактором ризику і впливає на ризик розвитку захворювання.

# Питання:

у чому полягає різниця між

**модифікуючою роллю**  
фактора навколишнього  
середовища

та

**змішувальним впливом**  
фактора навколишнього  
середовища?



## Хімічний фактор НС у якості етіологічного фактора захворювань

### Хвороба Мінамата

Симптоми хвороби вкрай важкі: порушення моторики, парестезія в кінцівках, порушення чіткості мови, втрата зору і слуху, параліч, порушення свідомості і в кінцевому підсумку смерть.

### Хвороба ітай-ітай (Боляче! Боляче!)

Кадмієва остеомаліяція



Важливим для розуміння впливу екологічних факторів на організм людини є поняття **"експозиція"** - контакт організму людини з хімічним, фізичним або біологічним фактором навколишнього середовища.

Під **оцінкою експозиції** розуміють визначення вираженості, частоти, тривалості та шляхів впливу досліджуваних факторів. При оцінці експозиції аналізуються також природа фактора, розміри і характер експонованих популяцій.

**На 1-му етапі оцінки експозиції** визначають характеристику навколишнього середовища (клімат, ґрунтові, гідрологічні умови, рослинність та ін.) та характеристику популяцій, потенційно схильних до впливу (демографічну та вікову структуру, місця проживання, види діяльності та ін.).

**На 2-му етапі оцінки експозиції** проводять ідентифікацію маршрутів впливу та потенційних шляхів поширення досліджуваного фактора в навколишньому середовищі. **Маршрут впливу - це шлях хімічної речовини (або іншого фактора) від джерела його утворення та виділення в навколишнє середовище до організму, що зазнав експозиції.**

# Питання:

**наведіть приклади експозиції**

фізичних факторів;

хімічних факторів;

біологічних факторів?



Оцінка експозиції може базуватися на  
**прямих**  
**непрямих (опосередкованих )**  
методах досліджень.

До прямих методів відносять:

- **індивідуальний моніторинг експозицій**, який передбачає безпосереднє вимірювання рівнів впливу досліджуваного фактора на конкретну людину,
- застосування **біологічних маркерів**.

Біологічні маркери (біомаркери) поділяються на:  
**біомаркери експозиції,**  
**біомаркери ефекту,**  
**біомаркери сприйнятливості.**



**Біомаркер експозиції** - вміст екзогенної хімічної речовини, її метаболіту або продукту взаємодії між речовиною і будь-якою молекулою або клітиною, що свідчить про наявність впливу та його рівень.

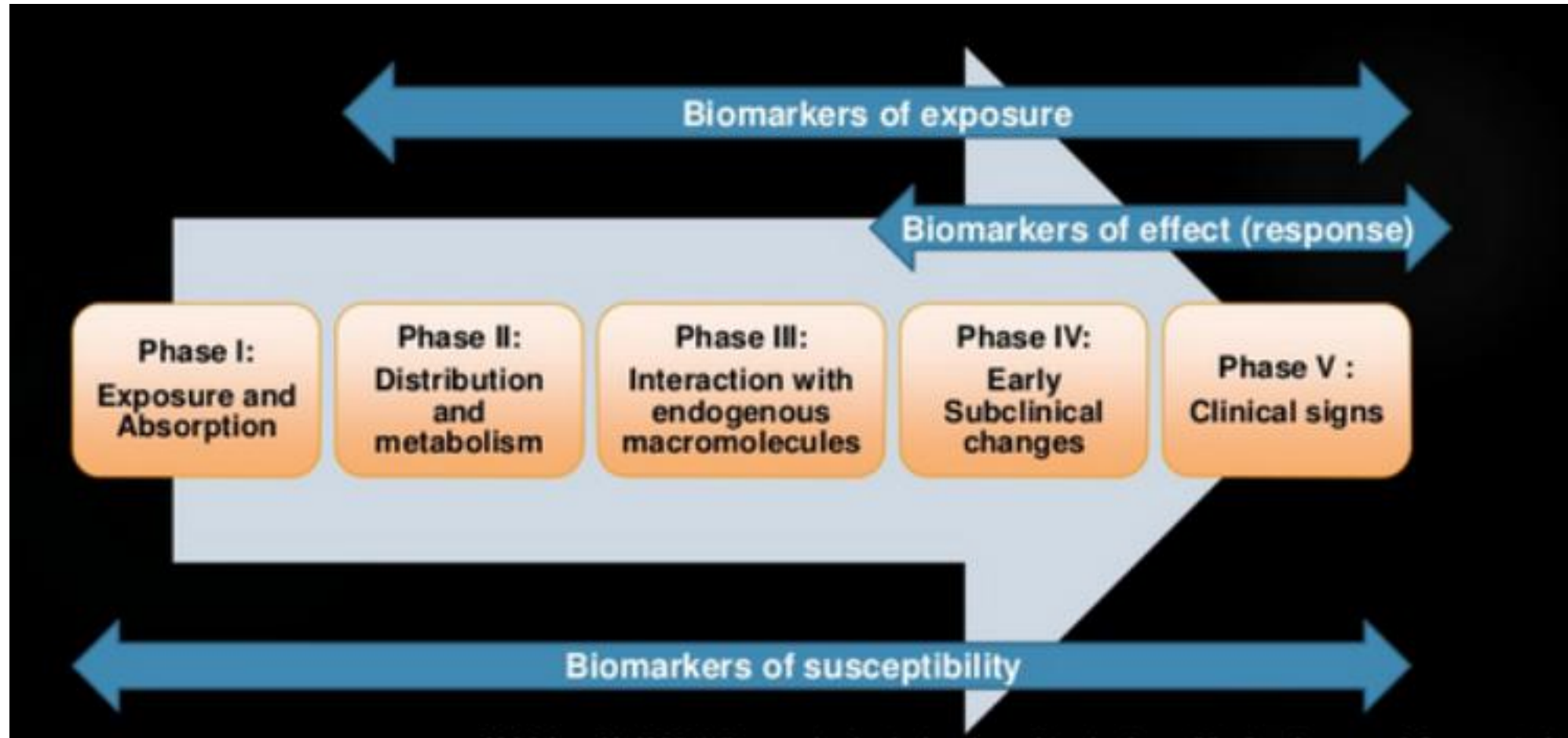
*У останні роки для оцінки експозиції у якості біомаркерів стали використовувати такі чутливі і специфічні тести, як вміст продуктів взаємодії деяких хімічних речовин з ДНК, сироватковими білками, еритроцитами.*

**Біомаркер ефекту** - показник, який кількісно характеризує біохімічні, фізіологічні, поведінкові або інші зміни в організмі, ступінь яких визначає фактичне або потенційне порушення здоров'я або ризик розвитку хвороби.

**Біомаркер сприйнятливості** - показник вродженої чи набутої здатності організму реагувати на вплив певного чинника навколишнього середовища.

*Цей різновид біомаркерів використовується при виявленні потенційно надчутливих людей і підгруп, які потребують підвищеної уваги при оцінці ризику несприятливих змін в стані здоров'я населення.*

Етапи токсичної дії хімічної речовини та часові інтервали проявлення кожного з трьох видів біомаркерів



## Біомаркери отруєння хімічними речовинами



### Отруєння нітратами

Цианоз слизових оболонок



### Отруєння свинцем (сатурнізм)

Характерна облямівка на деснах



### Хвороба Вілсона-Коновалова

Коло Кайзера - Флейшера навколо зиниці



### Отруєння оксидом Карбону

Червоне забарвлення шкіри

# Питання:

**до якого типу біомаркерів  
належать наведені вище  
приклади?**

(біомаркер сприйнятливості,  
біомаркери експозиції або  
біомаркери ефекту)



## 3.2 Патогенетичні механізми дії хімічних факторів на організм людини

Дія хімічних факторів на організм людини обумовлюється двома основними причинами:

- надлишком (або недоліком) вмісту природних хімічних елементів у навколишньому середовищі. Обидва явища небажані, можуть вести до розвитку патології. При цьому недолік **есенціальних** (необхідних для організму) елементів призводить до дефіцитних станів, а надлишок - до токсичного ефекту.
- присутністю в навколишньому середовищі внаслідок антропогенного впливу не властивих йому хімічних елементів - **ксенобіотиків**.

Основна відмінна характеристика ксенобіотиків в екологічному сенсі полягає у тому, що їх вплив на людину здійснюється протягом досить тривалих проміжків часу (роки, десятки років), при цьому їх дієві концентрації можуть бути настільки малі, що виявити їх можна лише самими чутливими сучасними методами. Цим екологічна медицина в корені відрізняється від гігієнічних дисциплін, характерна риса яких - нормування, тобто встановлення граничних значень - гранично допустимих концентрацій (ГДК), які в сотні і навіть мільйони разів можуть перевищувати реально впливаючі на людину концентрації хімічних факторів.

*Наприклад, глибокі зміни в організмі дитини можуть бути викликані мінімальними (порядку декількох частин на трильйон) концентраціями гормоноподібних сполук під час внутрішньоутробного розвитку.*

Основна характерна особливість більшості ксенобіотиків полягає у їх **ліпофільності**, або здатності проникати через мембрани за допомогою простої дифузії, транспортуватися за допомогою ліпопротеїнів та накопичуватися у жировій тканині.

## 3.3 Токсікокінетика ксенобіотиків

### (Шляхи надходження до організму)

**Трансдермальний шлях надходження.** Площа шкірних покривів дорослої людини складає в середньому 1,6 м<sup>2</sup>, п'ятирічної дитини - 0,8 м<sup>2</sup>. Шкіра - не просто пасивний бар'єр, що відокремлює організм від навколишнього середовища. У епідермальному шарі здійснюється метаболізм деяких ксенобіотиків, хоча загальна активність цих процесів не перевищує 2-6% від метаболічної активності печінки. Проникнення речовин через шкіру здійснюється трьома шляхами: через епідерміс, через сальні та потові залози та волосяні фолікули. Добре проникають через шкіру низькомолекулярні і ліпофільні сполуки.

**Резорбція через слизові оболонки.** Слизові оболонки позбавлені рогового шару і жирової плівки на поверхні. Їх функція полягає в здійсненні обміну речовинами між організмом і зовнішнім середовищем. Ці відмінності від шкіри пояснюють, чому багато речовин досить легко проникають через слизові оболонки. Резорбція речовин через слизові визначається головним чином наступними факторами: агрегатний стан речовини (газ, аерозоль, суспензія, розчин); доза і концентрація ксенобіотика; вид слизової оболонки, її товщина; тривалість контакту; інтенсивність кровопостачання анатомічної структури.

**Пероральний шлях надходження.** Деякі ксенобіотики - структурні аналоги життєво важливих хімічних сполук - можуть надходити в організм за допомогою активного транспорту. Таким же способом проникають глікозиди, серед яких чимало високотоксичних речовин (амигдалін, дигітоксин, буфотоксин та ін.). Однак основним є механізм пасивної дифузії речовин через епітелій шлунково-кишкового тракту.

**Інгаляційний шлях надходження.** Легені - орган, призначений для здійснення обміну речовинами, у першу чергу життєво важливими газами, між організмом і навколишнім середовищем. Крім вдихуваного O<sub>2</sub> інші речовини, що знаходяться в формі газу або пари, можуть легко проникати через легені у систему кровообігу. Сприятливою умовою всмоктування речовин є також велика площа поверхні легень, яка у дорослої людини складає у середньому 70 м<sup>2</sup>, у чотирирічної дитини - 22 м<sup>2</sup>.



## Накопичення ксенобіотиків в організмі

Різні токсиканти можуть утворювати з біологічними молекулами **ковалентні зв'язки** і таким чином накопичуватися в тканинах. Типовими прикладами є метали, що утворюють ковалентні зв'язки з протеїнами і іншими лігандами і т.д. Миш'як внаслідок високої спорідненості до кератину депонується у нігтях і волоссі, свинець - в кістковій тканині. Надмірне надходження заліза в організм призводить до розвитку гемосидерозу, який може зберігатися протягом всього життя.

Інший механізм депонування - **накопичення ліпофільних речовин в жировій тканині**. Саме завдяку цьому механізму в організмі протягом багатьох років зберігаються поліциклічні (полігалогеновані) ароматичні вуглеводні (ПАВ), деякі хлорорганічні інсектициди (ДДТ і т.п.).

## Виведення ксенобіотиків з організму

**Виділення через легені.** Через легені виділяються високо-леткі (киплячі при температурі тіла) речовини і леткі метаболіти нелетких речовин. Їх виведення здійснюється відповідно до тих же закономірностей, що і резорбція. Основним механізмом процесу є дифузія ксенобіотика, який циркулює у крові, через альвеолярно-капілярний бар'єр. Перехід леткої речовини з крові в повітря альвеол визначається градієнтом концентрації або парціальним тиском між середовищами.

**Ниркова екскреція.** Нирки - найважливіший орган виділення в організмі. Через нирки виводяться продукти обміну речовин, багато ксенобіотиків і продукти їх метаболізму. Маса нирок - трохи менше 0,3% маси тіла, проте через цей орган протікає більше 25% хвилинного об'єму крові. Завдяки гарному кровопостачанню речовини, що знаходяться в крові та підлягають виведенню, швидко переходять у нирки, а потім виділяються з організму із сечею.

## Виведення ксенобіотиків з організму

**Печінкова екскреція.** Відносно ксенобіотиків, які потрапили в кровотік, печінка виступає і як орган екскреції, і як основний орган їх метаболізму. Печінка виділяє хімічні речовини в жовч, причому не тільки екзогенні, а й ендogenous (жовчні кислоти, жовчні пігменти, електроліти). Речовини, що виділяються, повинні пройти через бар'єр, утворений ендотелієм печінкових синусів, базальною мембраною і гепатоцитами. Процес печінкової екскреції ксенобіотиків здійснюється в два етапи:

- *захоплення гепатоцитами;*
- *виділення в жовч.*

**Інші шляхи виведення.** Деяке практичне значення має виведення речовин з грудним молоком та секретом потових, сальних, слинних залоз. Як правило, в основі появи ксенобіотика в секреті вищезазначених залоз лежить механізм простої дифузії. Ці способи екскреції практично не позначаються на тривалості перебування речовин в організмі, але можуть лежати в основі появи окремих ознак інтоксикації (висип на тілі при отруєнні поліциклічними вуглеводнями; свинцева облямівка на яснах тощо). Можливо отруєння новонароджених, що харчуються молоком матері, такими речовинами, як галоген-місткі інсектициди, метали і т.п.

## 3.4 Основні механізми дії ксенобіотиків

Розрізняють декілька основних способів реалізації ксенобіотиками свого токсичного впливу на організм людини.

**Зміна метаболізму клітин або тканин**, пов'язана з порушеннями в організмі та появою певної симптоматики.

**Вплив на клітинну ДНК**, зміна генетичної інформації і її реалізація у вигляді злоякісної трансформації клітин. Встановлено, що онкологічне захворювання розвивається не одразу, а після того, як клітина накопичить кілька (від 4 до 10) пошкоджень ДНК.

*Пошкодження в структурі хромосом, викликані дією ксенобіотиків, можуть передаватися від покоління до покоління. Наприклад, малі дози нітрозамінів, що вводили вагітним мишам, індукували типові пухлини не тільки у матерів, а й в наступних поколіннях, хоча потомство мишей не мало ніякого контакту з цими сполуками.*

Сучасні наслідки використання США у В'єтнамі у 1961 році дефоліанту "Агент Оранж" (суміш 1:1 2,4-дихлорфеноксиоцтової кислоти) 2,4-D та 2,4,5-трихлорфеноксиоцтової кислоти (2,4,5-T) із високим вмістом диоксинів.



**Наслідування дії природних хімічних сполук** (наприклад, гормонів), що функціонують в організмі. При такому механізмі дії ксенобіотики порушують нормальний ріст і розвиток органів, тканин, включаючи нервову й імунну системи.

**Зміна активності імунної системи у людини.** Цей вплив включає імунну модуляцію, що виражається в зміні активності імунних компонентів (наприклад, числа Т- або В-лімфоцитів у крові), розвитку гіперчутливості і стимуляції аутоімунних процесів в організмі. Подібною дією відрізняються ароматичні вуглеводні; карбамати (клас пестицидів); важкі метали (ртуть); галогенпохідні ароматичних вуглеводнів (поліхлоровані сполуки); фосфорорганічні сполуки (пестициди); металоорганічні сполуки олова; атмосферні окислювачі (озон і діоксид азоту); поліциклічні ароматичні вуглеводні (продукти спалювання вугілля, нафти, сміття).

**В основі всіх цих механізмів лежать певні процеси на різних рівнях організації організму.**

## 3.5 Детоксикація ксенобіотиків: загальні уявлення

Живі організми захищаються від ксенобіотиків навколишнього середовища завдяки їх **біотрансформації** у відносно нетоксичні **метаболіти** з подальшим виведенням з організму.

Переважає частина забруднювачів – нерозчинні у воді гідрофобні сполуки, які, потрапляючи в організм людини, концентруються в жировій тканині або мембранах. Подальший метаболізм ксенобіотиків є проблематичним, тому що значна частина реакцій у клітині перебігає у водній фазі.

Складність також полягає і в транспортуванні їх між органами і системами організму в силу тієї обставини, що кров також є водним середовищем.

Проте в процесі еволюції був вироблений і відпрацьований механізм, який дозволяє знешкоджувати токсичні продукти як зовнішнього, так і внутрішнього середовища. Всю послідовність реакцій по детоксикації ксенобіотиків можна розділити на дві фази:

**1) хімічну модифікацію**, пов'язану з наданням токсичним сполукам гідрофільних властивостей, які полегшують їх розчинення. Це відбувається шляхом утворення або введення до складу молекул груп OH, NH<sub>2</sub> та ін.

**2) ковалентну кон'югацію**, що веде до утворення транспортних форм ксенобіотиків і сприяє їх виведенню з організму

Запропонований й інший механізм екскреції ксенобіотиків - шляхом їх безпосереднього виведення з клітини за допомогою **P-глікопротеїнів** або **резистентних протеїнів** з низькою специфічністю. Подальша доля ксенобіотиків, що виводяться з організму, полягає в зв'язуванні їх з альбуміном плазми крові або лігандіном (**глутатіон S-трансферазою**), які зменшують їх токсичність. Всі ці процеси вимагають витрати енергії у вигляді НАДФН або АТФ.



## 3.6 Патогенетичні механізми дії біологічних факторів на організм людини: загальні уявлення

До біологічних факторів відносять сукупність можливих впливів одних організмів на інші. Вплив може бути **гомотипічним** (між особинами одного виду) і **гетеротипічним** (між особинами різних видів). Вплив одного виду на інший буває нульовим, сприятливим та несприятливим і включає:

нейтралізм (види незалежні і не впливають один на одного); конкуренцію (кожен з видів чинить на інший несприятливий вплив); мутуалізм (кожен з видів може рости, розмножуватися, жити тільки в присутності іншого виду); симбіоз (обидва види утворюють спільноту); коменсалізм (лише один вид отримує користь від співжиття); паразитизм (паразитичний вид гальмує зростання і розвиток свого господаря); хижацтво (хижий вид використовує в якості їжі жертву).

Вплив на людину біологічних факторів може бути обумовлений як самими живими організмами (вірусами, мікроорганізмами, найпростішими, комахами, рослинами), так і продуктами їх життєдіяльності (пилком, спорами, вовною, не властивими для людини сполуками, що мають алергенні властивості).

## 3.6.1 Плісняві гриби

У природі відомо близько 200 тис. різновидів пліснявих грибів, з яких 45 можуть бути збудниками захворювань. Живуть вони у широкому діапазоні умов навколишнього середовища. Приблизно 30% населення може мати алергічні реакції на спори грибів у вигляді кон'юнктивітів, кашлю, задишки та інших проявів. Деякі види грибів, наприклад *Aspergillus flavies*, продукують мікотоксин - сильну отруту, здатну викликати отруєння у людини.

Різні види пліснявих грибів (цвіль) розмножуються на органічних субстратах - фруктах, зерні, компості, деревині, килимах, меблях, а також у вологих умовах (ванні кімнати, системи вентиляції, зволожувачі повітря, фільтри) і продукують алергени. Майже всі види цвілі здатні при своєму розвитку звільняти у оточуюче середовище близько 500 різних летких органічних сполук (ЛОС), велика частина з яких - токсична.

Головну небезпеку становлять такі сімейства: *Aspergillus*, *Penicillum*, *Cladosporium*, *Mucor*, *Stachybotrys*, *Absidia*, *Alternaria*, *Fusarium* і *Cryptostroma*. Найбільший ризик виникнення захворювання мають гриби роду *Penicillum* і *Aspergillus*. Саме вони - причинні агенти в розвитку астми і легеневого мікозу.

Ерготизм - отруєння ерготоксином ріжок (Антонов вогонь або ведмина корча)



*Claviceps purpurea*  
(ріжки)



## 3.6.2 Бактерії

Розпад бактеріальних клітин призводить до звільнення ендотоксинів, які присутні в зовнішній мембрані представників таких родин як *Pseudomonas* та *Enterobacter*.

Вплив на людину зазвичай відбувається, коли ендотоксини у вигляді найдрібніших аерозолів проникають глибоко в легені. Вплив мікроорганізмів на людину у екологічному плані породжує дві головні проблеми:

- гіперчутливість до мікробних агентів і продуктам їх деструкції (гіперчутлива пневмонія, що називається також лихоманкою зволожувачів повітря або фермерською легенею);
- виникнення хвороби легіонерів, а також понтіак-лихоманки.

**Гіперчутлива пневмонія** проявляється ГРВІ-подібним станом, у вигляді загального нездужання, кашлю, задишки, лихоманки. Симптоми захворювання з'являються після короткочасної перерви в роботі (тому це захворювання іноді називають хворобою понеділка) в приміщеннях, що мають забруднені системи зволоження повітря або кондиціонування. Зазначений комплекс симптомів - відповідна реакція організму на надходження різних алергенів (мікроорганізми, мембранні протеїни або полісахариди)

Захворювання "**хвороба легіонерів**" обумовлене бактеріями роду *Legionella*, що розмножуються в забруднених системах зволоження повітря, кондиціонерах, душових і ванних кімнатах. Відомо, що *Legionella pneumophila* існує у природних водних системах і ґрунті. При цьому вона не являє небезпеки для людини. Однак у зміненому середовищі, при підвищеній температурі (35-55 С), *Legionella* дуже швидко розмножується у технічних водних системах і у складі аерозолів здатна інфікувати людину.

Хвороба протікає або у формі **хвороби легіонерів**, або **понтіак-лихоманки**.

### 3.6.3 Рослини, комахи, тварини

**Пилок рослин** може служити у сприйнятливих осіб потужним алергенним фактором і спричиняти патології з боку верхніх дихальних шляхів і легень. Стан навколишнього середовища, і особливо атмосферного повітря, сильно впливає на розвиток алергічних захворювань. Наприклад, алергічні риніти мають набагато більшу поширеність в весняний період у людей, які проживають уздовж доріг з інтенсивним автомобільним рухом, а також в містах, і набагато меншу - у сільських жителів. У пилку маленькі розміри частинок, тому він здатен поширюватися на значні відстані. Основна роль в стимуляції виникнення алергічних захворювань серед всіх відомих забруднювачів атмосфери належить озону, частинкам сажі і діоксиду сірки.

Подібну властивість має й **шерсть домашніх тварин** (кішок, собак). Згідно зі статистичними даними приблизно 10% населення має ознаки алергії на шерсть собак, 13% - на шерсть домашніх кішок, 37% - на шерсть мишей і 57% - на шерсть щурів. При цьому кількість людей з алергічною симптоматикою збільшується при недостатності систем вентиляції службових і домашніх приміщень. Період сенсibilізації до біологічних тваринам факторам дуже різноманітний - від декількох днів до десятків років.





Кліщ домашнього пилу  
(*Dermatophagoides farinae*)



Пилок амброзії полинолистої  
(*Ambrosia artemisiifolia* L.)