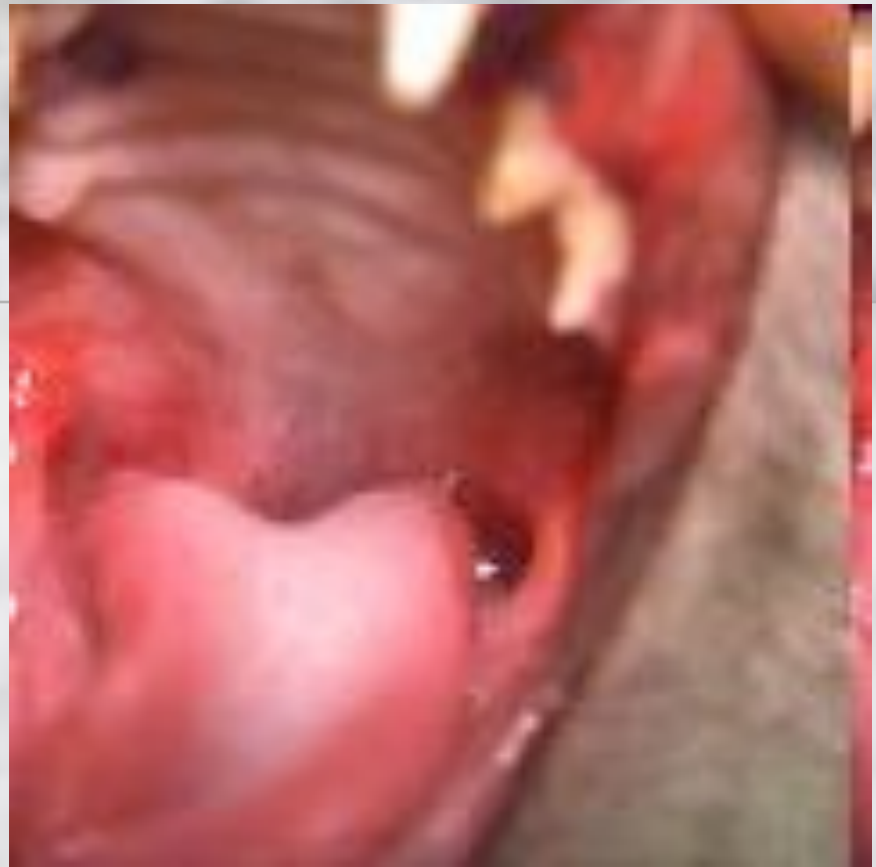


*Тема лекції:*

**ЗАПАЛЕННЯ**

# План лекції

- 1. Загальне вчення про запалення
- 2. Ознаки запалення та їх механізм розвитку
- 3. Патогенез запалення
- 4. Класифікація та характеристика видів запалення
- 5. Обмін речовин в зоні запалення
- 6. Теорії запалення
- 7. Значення запалення для організму

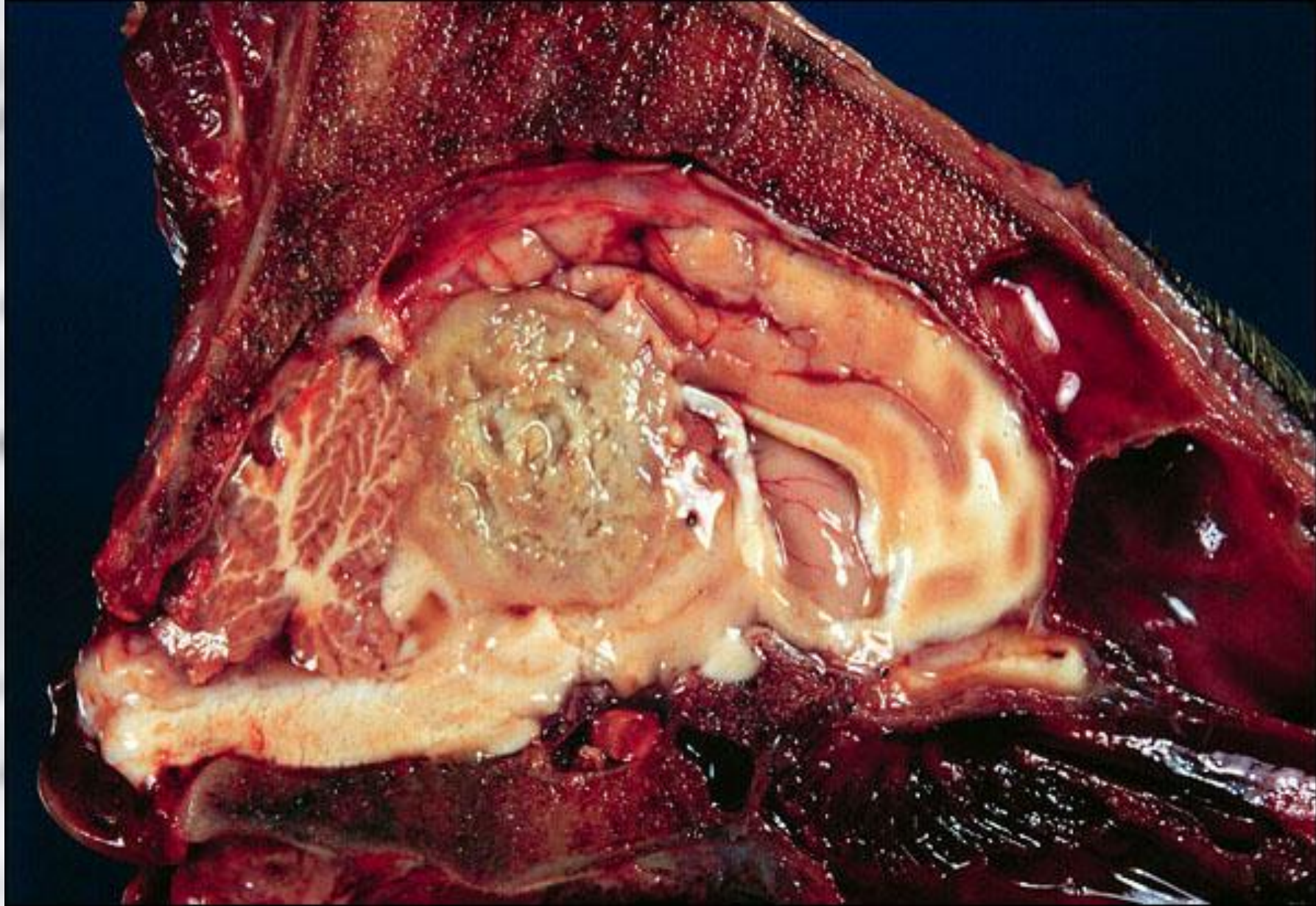


Стоматит у кішки

**Стоматит** — це запалення слизової оболонки ротової порожнини у тварин (ураження язика, десни, губ, піднебіння)



**Гепатит С** вирусное заболевание печени, от которой страдают около 4 млн. американцев.



**Абсцес мозку**



**Крупозна пневмонія**

массы  
фибрина  
на плевре

стенки  
альвеол

фибринозный  
экссудат в  
альвеолах

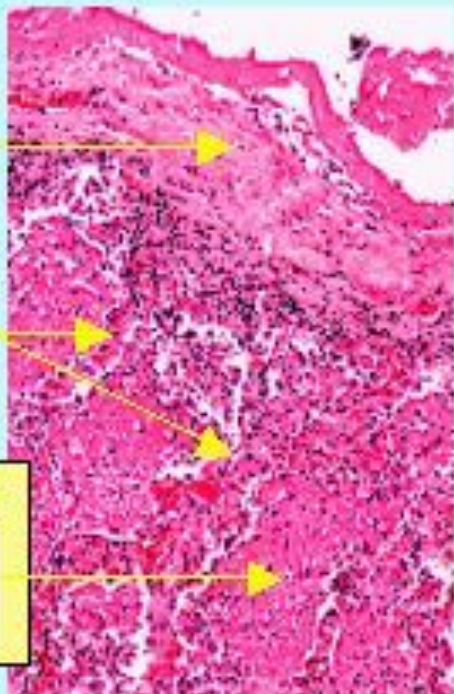
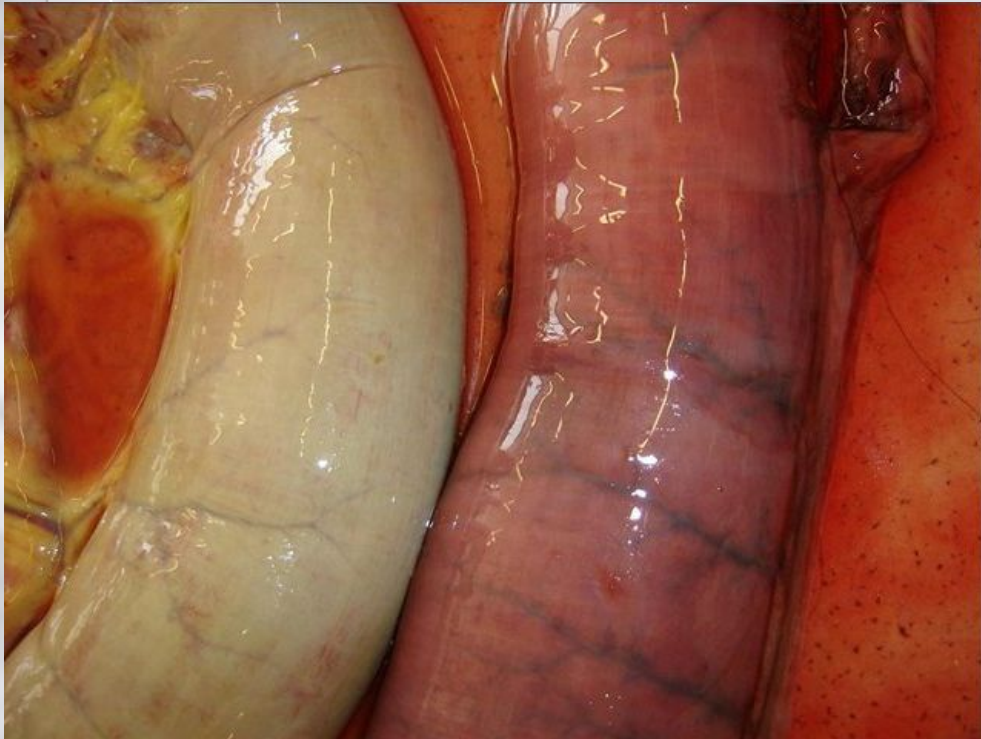


рис.9. Фибринозное воспаление  
в легком

Пневмония



**Коліт у тварин**



**Набряк слизової кишечника**

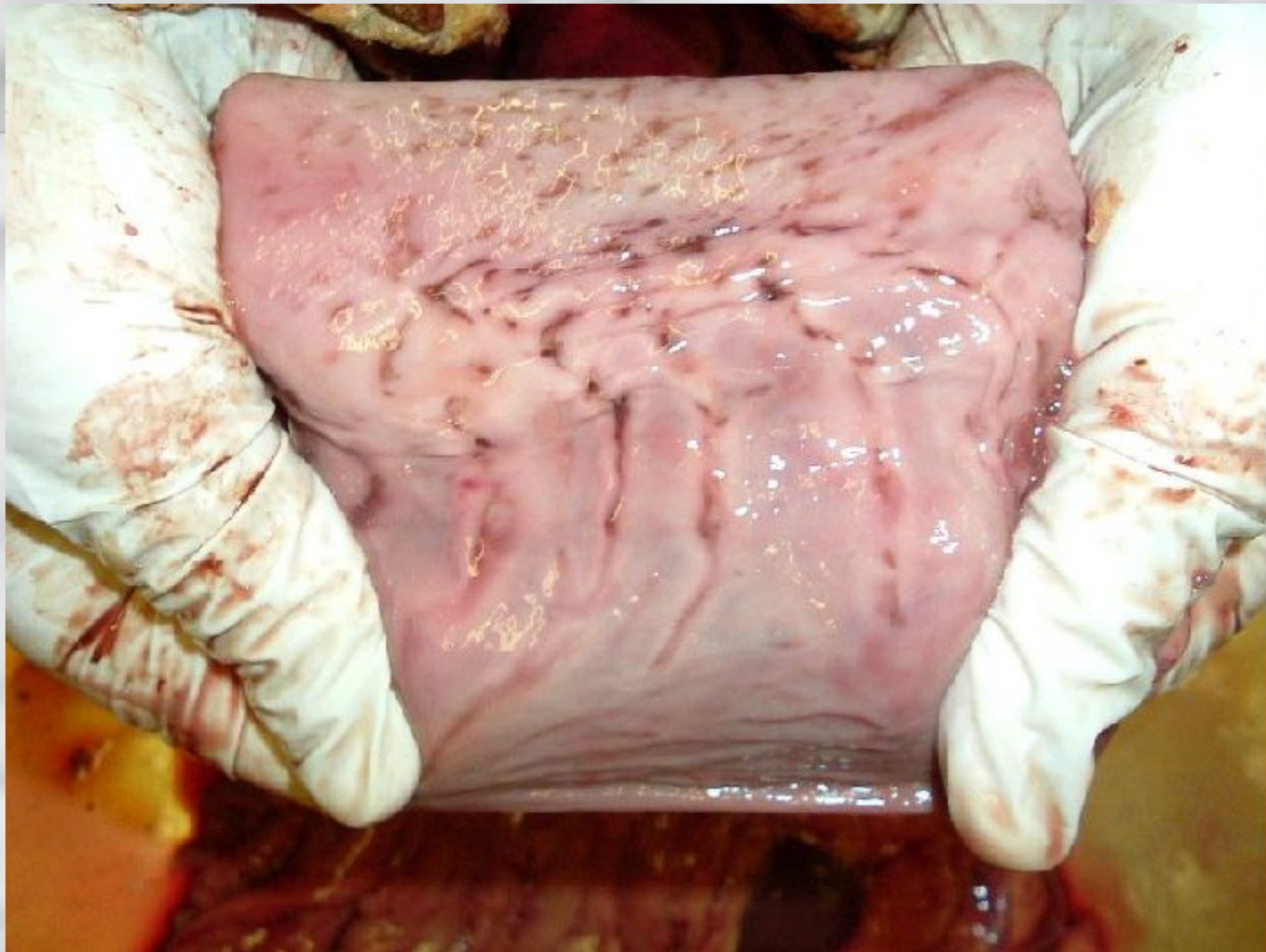




**Гінгівіт** – запалення десни

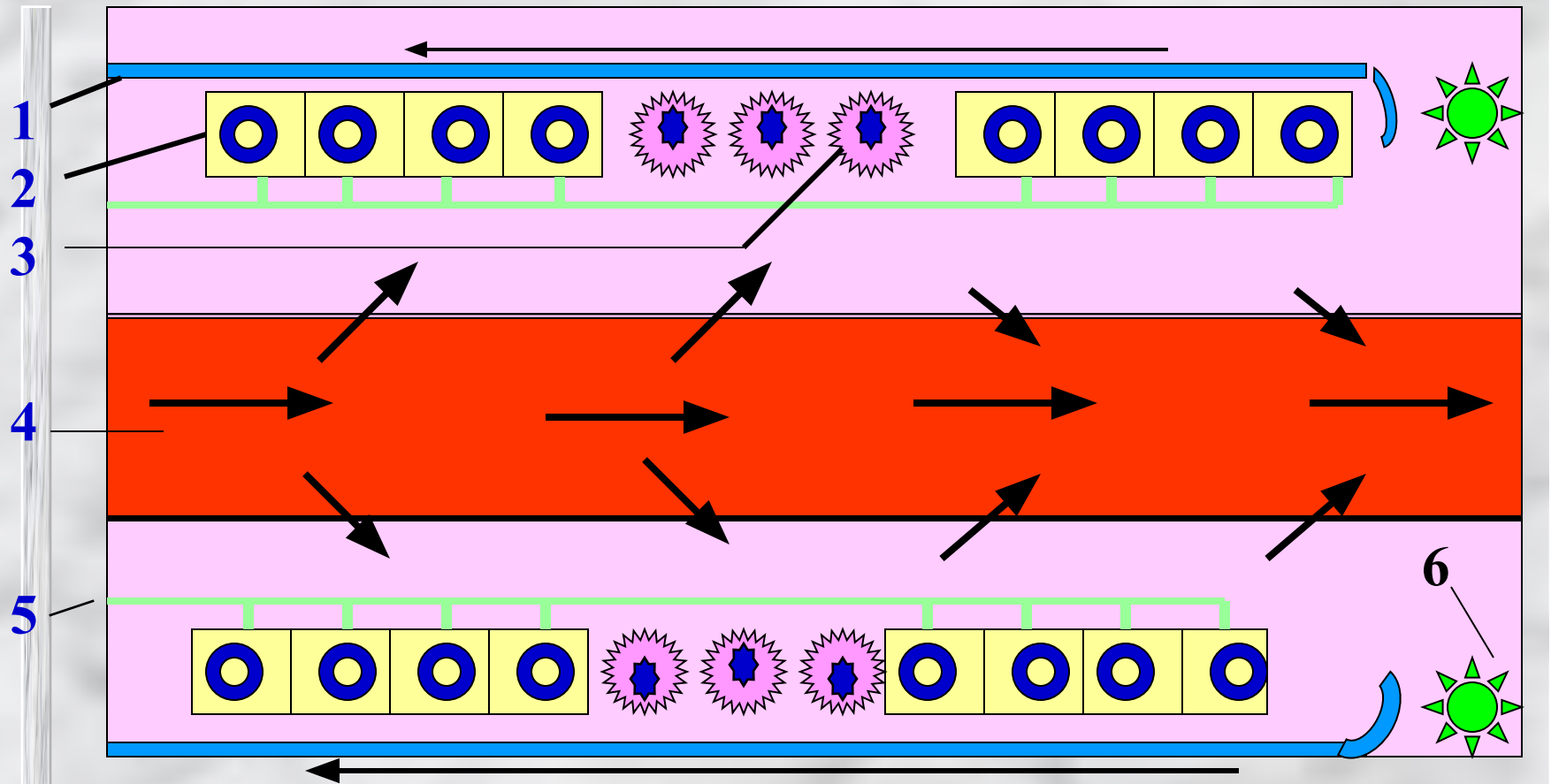


Фолликулит - це запалення волосяної цибулини



**Гастрит животных**

# Мікроциркуляторна одиниця (за О.О.Чернухом)



1 - лімфовідтік; 2 - клітини спеціальної тканини; 3 - клітини сполучної тканини; 4 - капілярний потік; 5 - інервація; 6 - тучні клітини.

**(17 ст., Франц де ля Бое): Запалення** – процес, результат якого є переповнення капілярів кров'ю і при цьому надлишок крові виходить у тканини, що супроводжується підвищенням обміну речовин, температури, порушенням сольового складу тканин і місцевим накопиченням кислот

**17-18 ст. – Г.Бурхааве**, в основі запалення є накопичення крові в мікросудинах, яке викликане згущенням крові і звуженням судин, і визначив як цілющі властивості

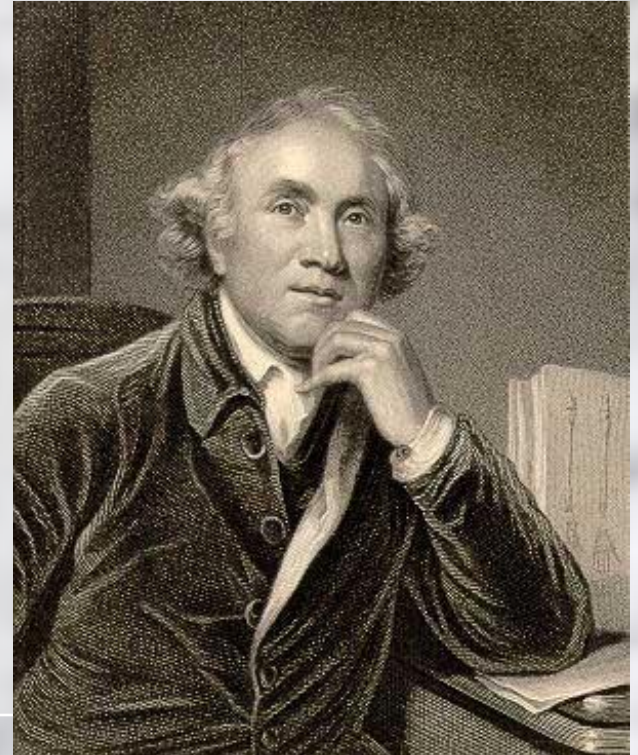
**Дж. Гюнтером (1728 – 1793)** - перша теорія, близька до сучасної уяви про запалення було сформульовано англійським хірургом який визначив запалення, як реакцію організму на всіляке пошкодження. Він вважав, що запалення є захисним процесом, який виникає завжди на місці пошкодження, за допомогою якого відновлюється нормальна функція пошкодженої тканини чи органа.



**Франц де ля Бое**



• **Герман Бурхааве**

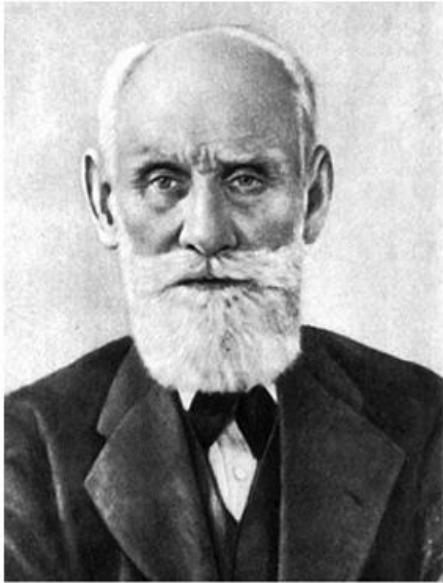


**Дж. Гюнтер**

**Запалення-*Inflamatio***- типовий патологічний процес переважно місцевого характеру, який виникає у відповідь цілісного організму на ушкодження тканин і являє собою комплекс поетапних змін функціонального і морфологічного характеру, захисно-приспосовних реакцій у вигляді альтерації, судинної реакції та проліферації.

# Роль вчених у вивченні запалення:

- **Конгейм – 1887 р.** – вперше вивчав судинну реакцію при запаленні
- **І.Мечніков** – роль фагоцитозу при запаленні, описав порівняльну патологію запалення
- **Р. Кох, Анічков, Адо** – доповнювали і конкретизували ідеї Когейма і Мечнікова.
- **Воронін – 1897 р.** – вивчав перехід артеріальної гіперемії у венозну при запаленні
- **Павлов, Сперанський** – вивчали роль нервової системи при запаленні
- **Чернух – 1979 р.** – написав монографію “Запалення”
- **Менкін – 1948 р.** – вивчав фізико-хімічні зміни



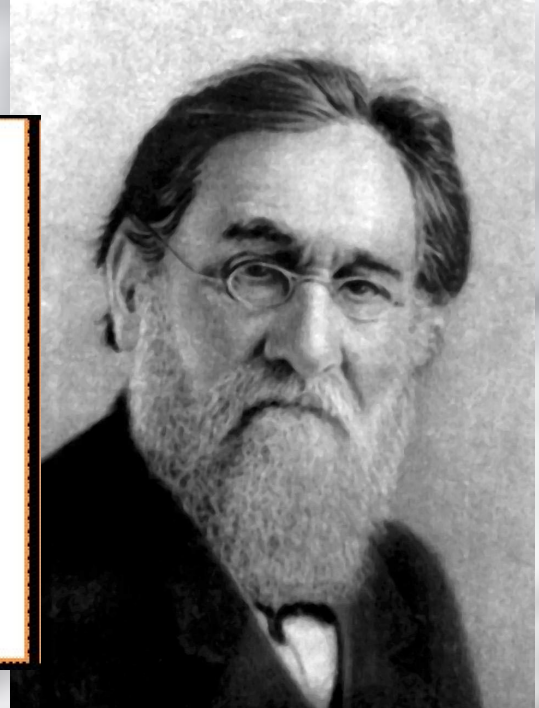
**І.П.Павлов**



**ЛУІ ПАСТЕР**



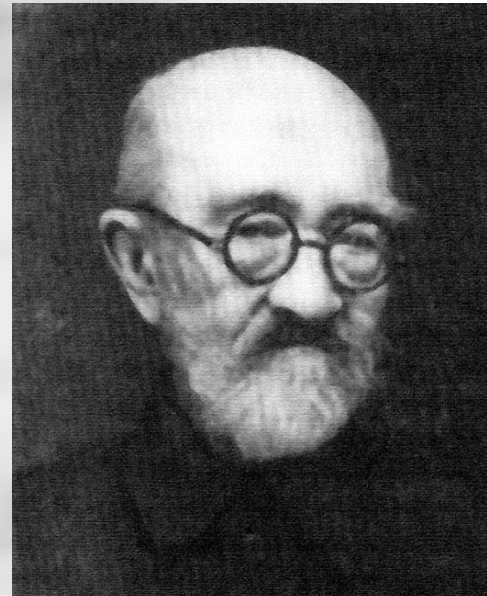
**27.01.1822 – 28.09.1895**



**І.І.Мечников**



**Н. Н. АНІЧКОВ**

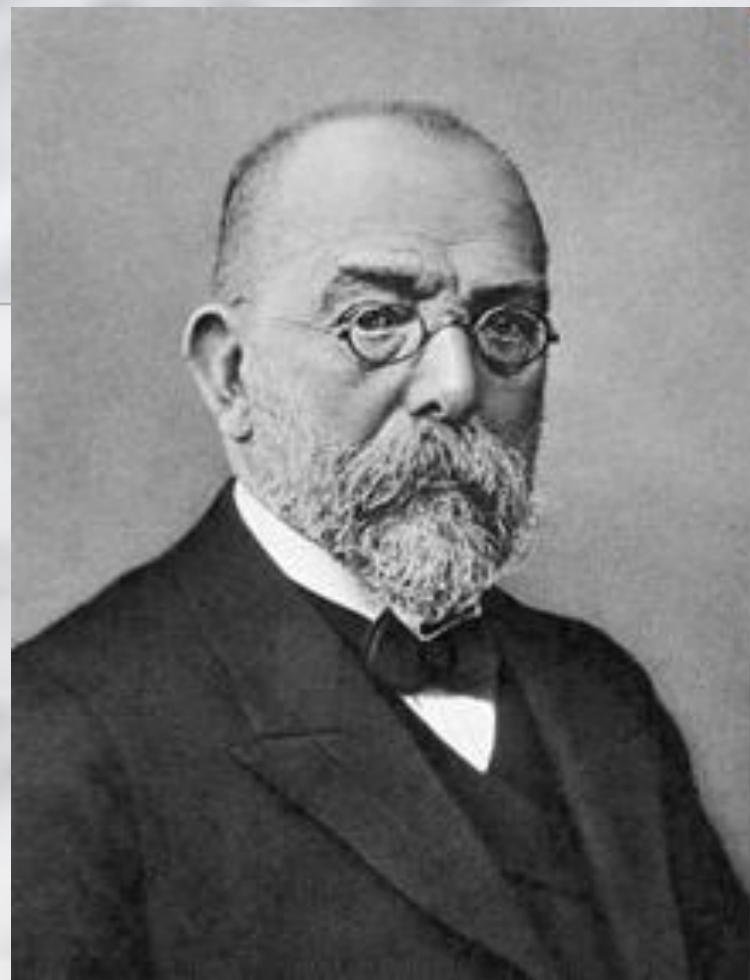


**В.В.Воронін**





Юлиус Фридрих **Конгейм**



Роберт Кох

# Флогогенні фактори

## Екзогенні

## Ендогенні

### Фізичні:

Механічні  
Термічні  
Електричні  
Променева енергія

### Хімічні:

Органічні  
Неорганічні  
Мінерального  
Рослинного  
Тваринного походження

### Біологічні:

Віруси  
Мікроби  
Пат. гриби  
Гельмінти  
Токсини

Продукти азотистого обміну

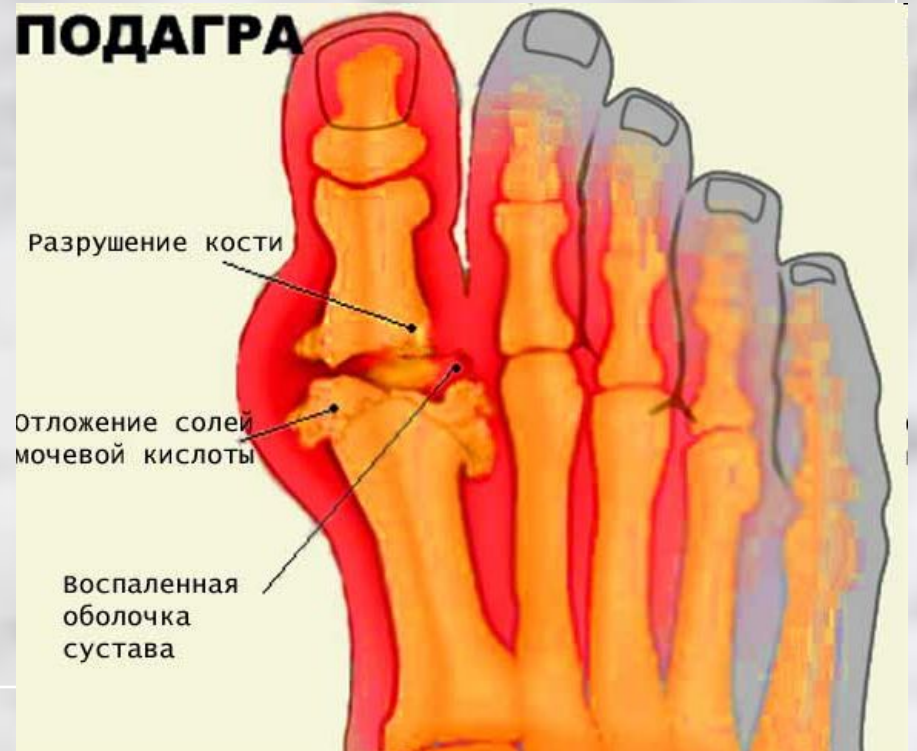
(Сечова кислота та її солі,  
Аміак, Амонійні солі,  
Сечовина)

Продукти розпаду секретів,  
Мертві та кальцифіковані  
тканини, алергени,  
медіатори, продукти  
розпаду пухлин, жовчні  
і сечові камені,  
Судинний тромб

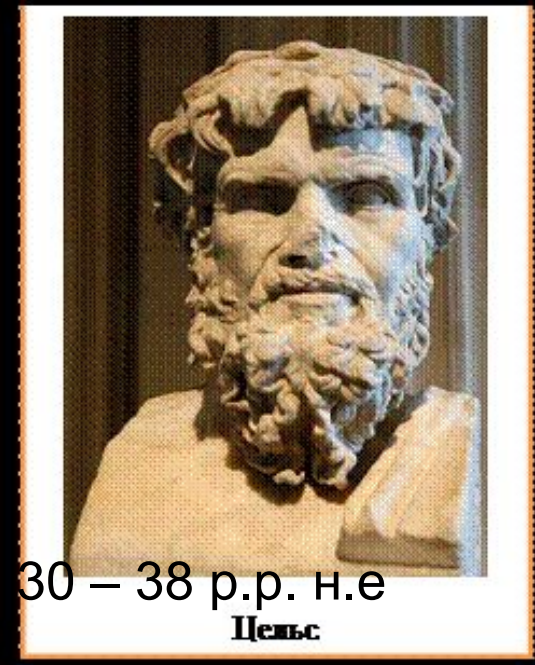


подагричный  
артрита

## ПОДАГРА



# Ознаки запалення



- Почервоніння - *rubor*
- Припухання - *tumor*
- Біль - *dolor*
- Підвищення температури - *calor*
- Порушення функції - *functio laesa*

# З а п а л е н н я



Жар

Почервоніння

Припухання

Біль

Порушення  
функції

## 5 ознак запалення:

**Почервоніння (rubor)** – у вогнищі запалення утворюються вазоактивні сполуки, які сприяють розслабленню гладкої мускулатури і розширенню артеріол і капілярів, виникає приток артеріальної крові

**Припухання (tumor)** – виникає в результаті збільшення проникливості кровоносних капілярів і венул для плазми крові і її клітин під впливом біологічно активних речовин, а також затримання відтоку крові і лімфи від вогнищ запалення

**Підвищення температури (calor)** – в результаті звільнення тепла при підвищенні обміну речовин і прискорення притоку більш теплої артеріальної крові

**Біль (dolor)** – в результаті механ. тиску ексудату на нервові закінчення, а також подразнення їх біологічно активними речовинами (гістамін, поліпептиди, іони калію).

**Порушення функції (functio laesa)**

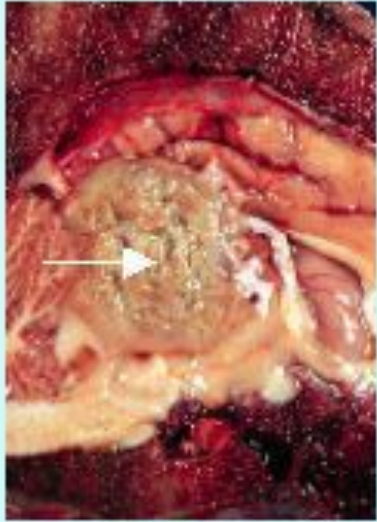
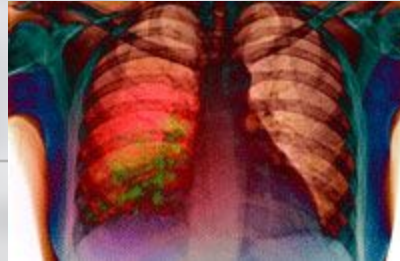


рис. 7. абсцесс  
ГОЛОВНОГО МОЗГА



## Запалення легень



## Запалення кишечника



Рис. 13. Схематическое изображение разреза через очаг воспаленной кожи.  
I — изменения осмотического давления в разных зонах очага воспаления ( $\Delta^{\circ}\text{C}$ );  
II — изменение концентрации  $\text{H}^+$ -ионов (по Шнае);  
III — увеличение содержания  $\text{K}^+$  при воспалении (по Гемблеру).

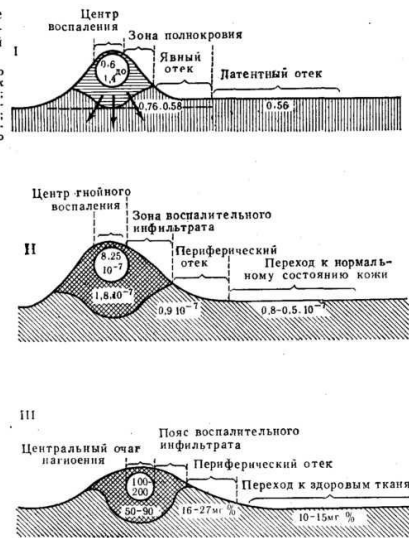


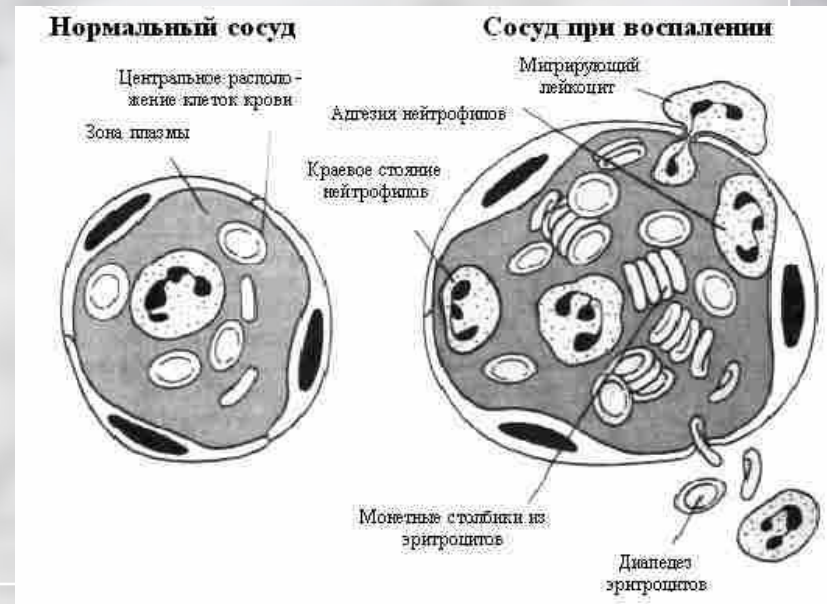
рис. 1. Покраснение  
и припухлость  
(признаки воспаления)

# Стадії запалення

## 1. Альтерація

## 2. Судинна реакція з ексудацією

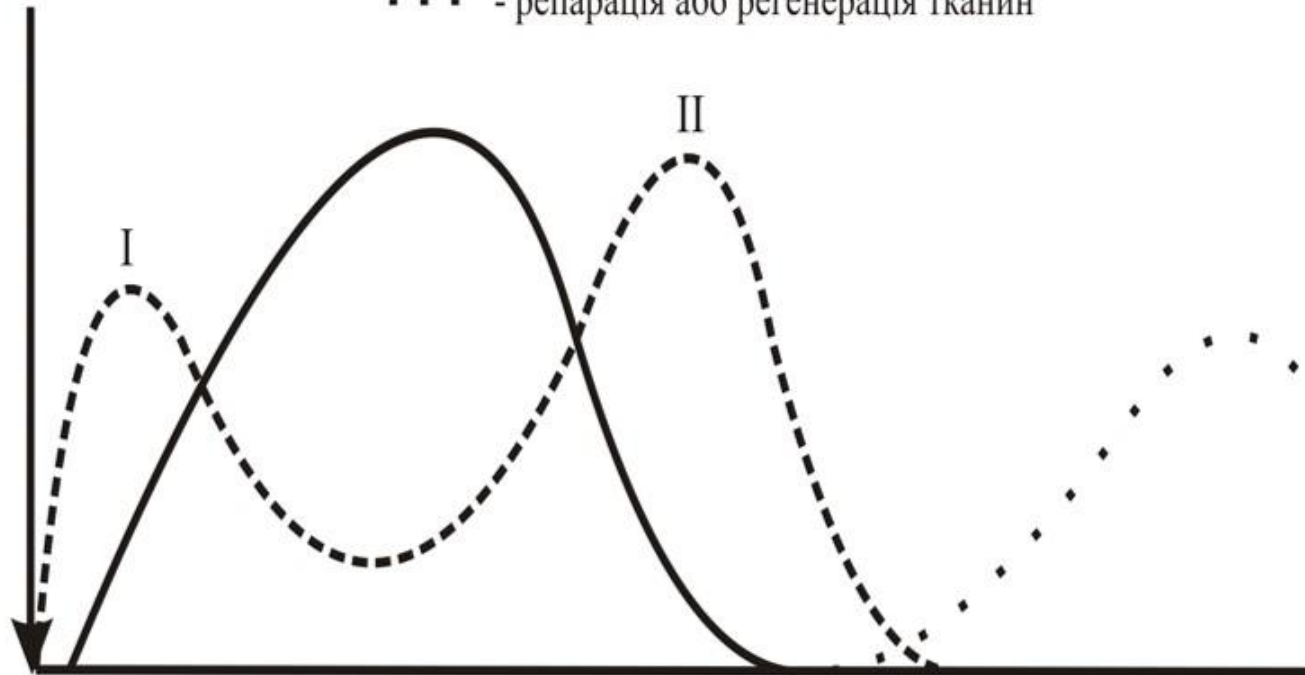
## 3. Проліферація





Дія  
запального  
агента

- - первинна (I) та вторинна (II) альтерація
- - ексудація з еміграцією клітин крові
- ..... - репарація або регенерація тканин



# Ушкоджуючий фактор

Пошкодження клітин, лізосом, вихід активованих гідролітичних ферментів (первинна альтерація)

Зміна метаболізму в зоні запалення

Руйнування мембран, гідроліз макромолекул

Активізація кінінових систем

Утворення і накопичення основних катіонних білків

Утворення і накопичення простагландинів

Дегрануляція тучних клітин (лаброцитів) і базофілів, вивільнення гістаміну, гепарину, серотоніну

Розвиток в зоні запалення комплексу патофізіологічних змін, що обумовлюють порушення мікроциркуляції і розвиток судинної реакції.

**Зміни в зоні запалення в фазу вторинної альтерації**

# Каллікреїн-кінінова система плазми крові при запаленні

## Впливи:

Контакт з ушкодженою судиною;  
Комплекс антиген-антитіло;  
Зміна величини рН;  
Температура вище 45°C

Неактивний фактор Хагемана

Активний фактор Хагемана

Каллікреїноген плазми крові

Каллікреїн плазми крові

Ферменти лізосом

Кініни плазми

Кініназа гранулоцитів  
Кініназа плазми

Неактивні пептидази

Амінопептидаза нирок  
Хімотрипсин

Кініноген ( $\alpha_2$ -глобулін плазми)

брадикінін  
калікреїн  
інші

Згортання крові

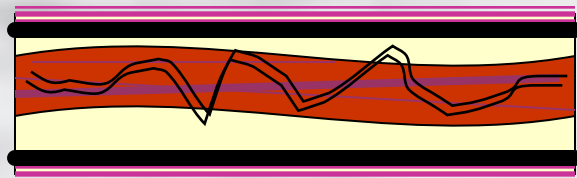
## Ефекти:

Розширення судин;  
Підвищення пористості стінки судин;  
Еміграція лейкоцитів;  
Біль



# Стадії судинної реакції

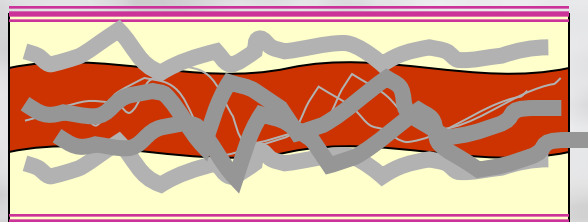
*А - норма*



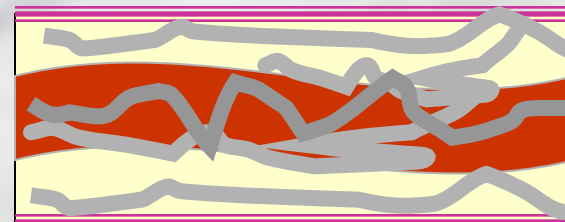
*Б - звуження судин*



*В - розширення судин*



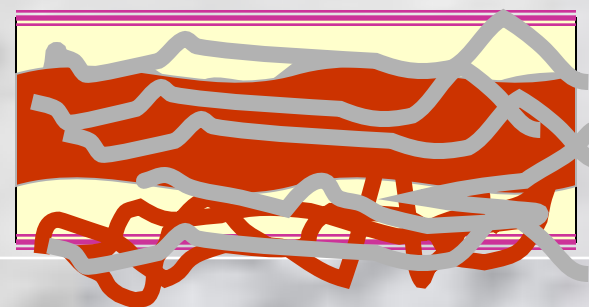
*Г - крайове стояння лейкоцитів*



*Д - еміграція лейкоцитів*



*Е - діapedез еритроцитів*



# Стадії судинної реакції при запаленні:

- звуження судин – виникає практично зразу ж після дії флогогенного фактору як рефлекторна відповідь на подразнення судинозвужуючих нервів і виділення надлишку медіаторів адреналіну і норадреналіну. Короткочасна, триває хвилини. Спазм зникає, коли наростає активність ферментів, які розщеплюють адреналін і норадреналін – це фермент MAO (моноамінооксидаза)

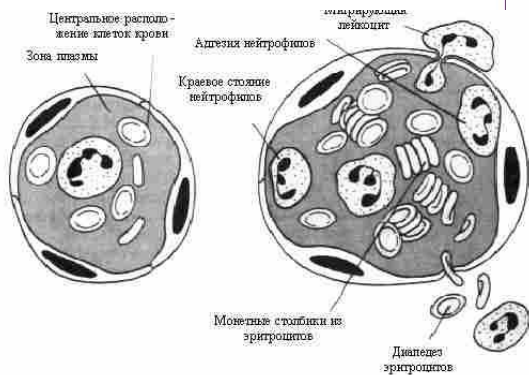
- розширення судин - виникає в результаті накопичення медіаторів запалення (гістамін, гепарин, серотонін, кініни, простагландини тощо. При цьому відбувається поступовий перехід артеріальної гіперемії у венозну.

## Фактори, які впливають на перехід артеріальної гіперемії у венозну :

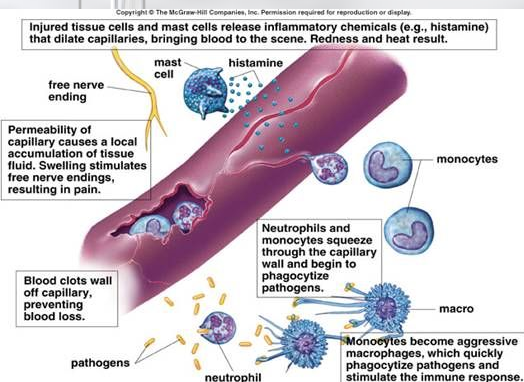
- внутрісудинні – згущення крові, оскільки рідка частина крові виходить за межі судин, набрякання клітин крові і зменшення просвіту судин, затруднення руху крові
- судинні – набрякання ендотелію судин і зменшення просвіту судини, затруднення руху крові.
- позасудинні – стискання венозних судин і лімфатичних рідкою частиною крові, що вийшла за межі судин. Виникає стаз.

**-краєве стояння лейкоцитів** – сприяє утворення шорховатості стінки, оскільки медіатори руйнують плівку “фібрин-цемент” і відкладаються нитки фібрину на поверхні ендотелію, змінюється заряд ендотелію на позитивний (накопичуються іони Ca, кальцифікація, утворюються мостики із іонів кальцію). Лейкоцит має від’ємний заряд, вихід рідкої частини крові та хемотаксис, роль трансмембранних білків (інтегрини і селектини)

Рис. 14. Електронна мікрофотографія краєвого стояння лейкоцитів (по А. М. Чернуху).



**- еміграція лейкоцитів** – сприяє підвищенна проникливість судинної стінки, інтенсивний вихід рідкої частини крові та активність самих лейкоцитів (хемотаксис)



**- діапедез еритроцитів**

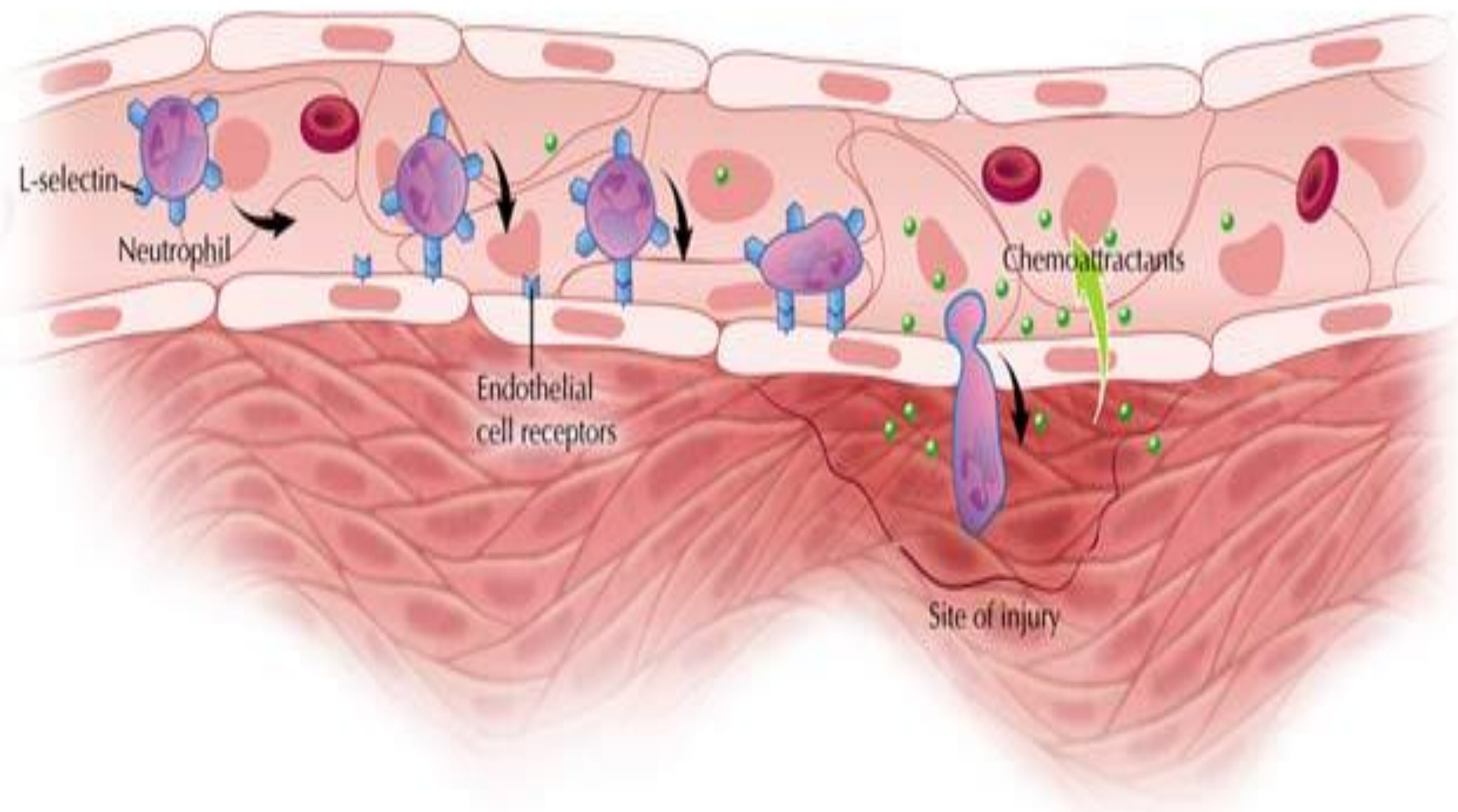


Activation

Rolling

Adhesion

Transmigration

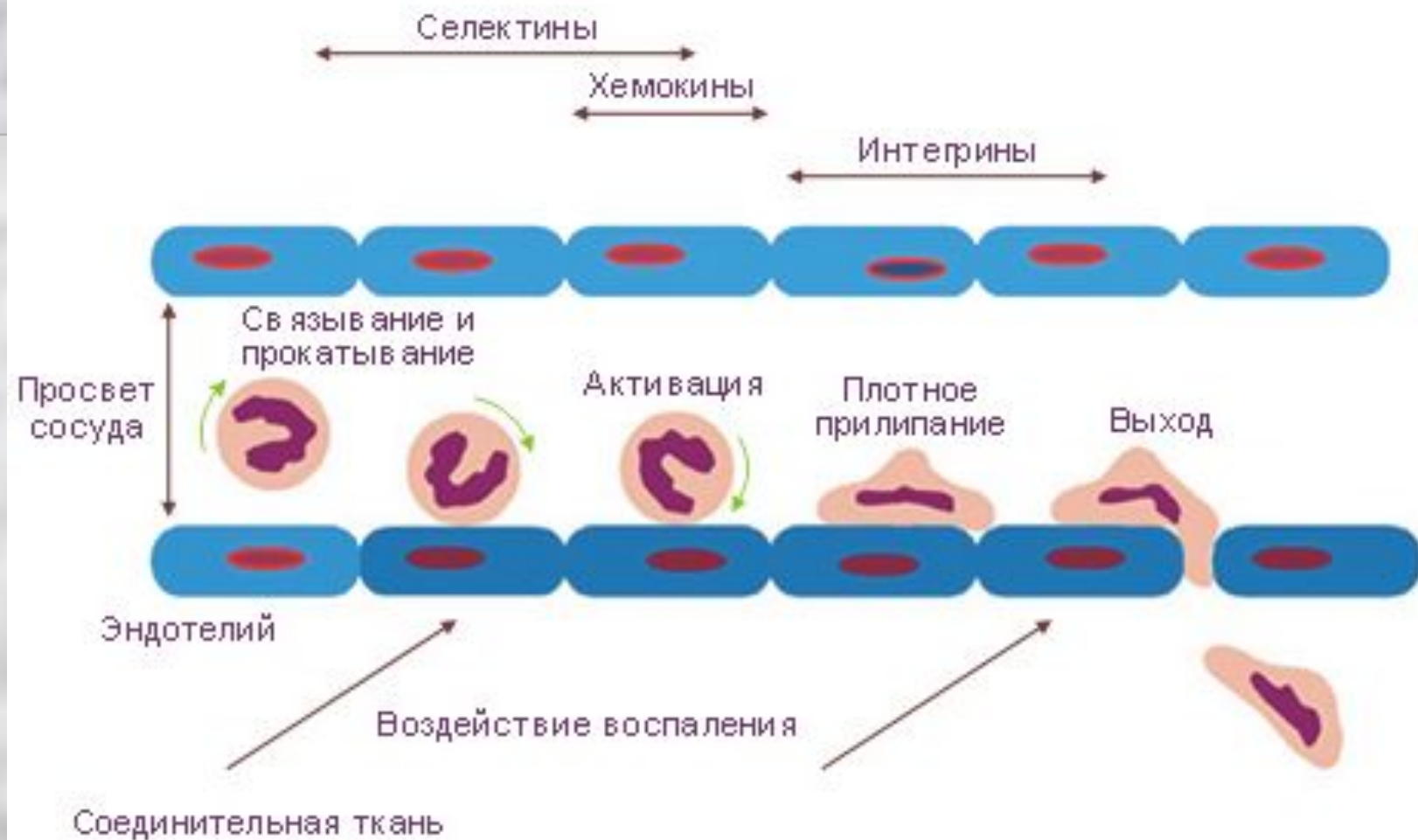


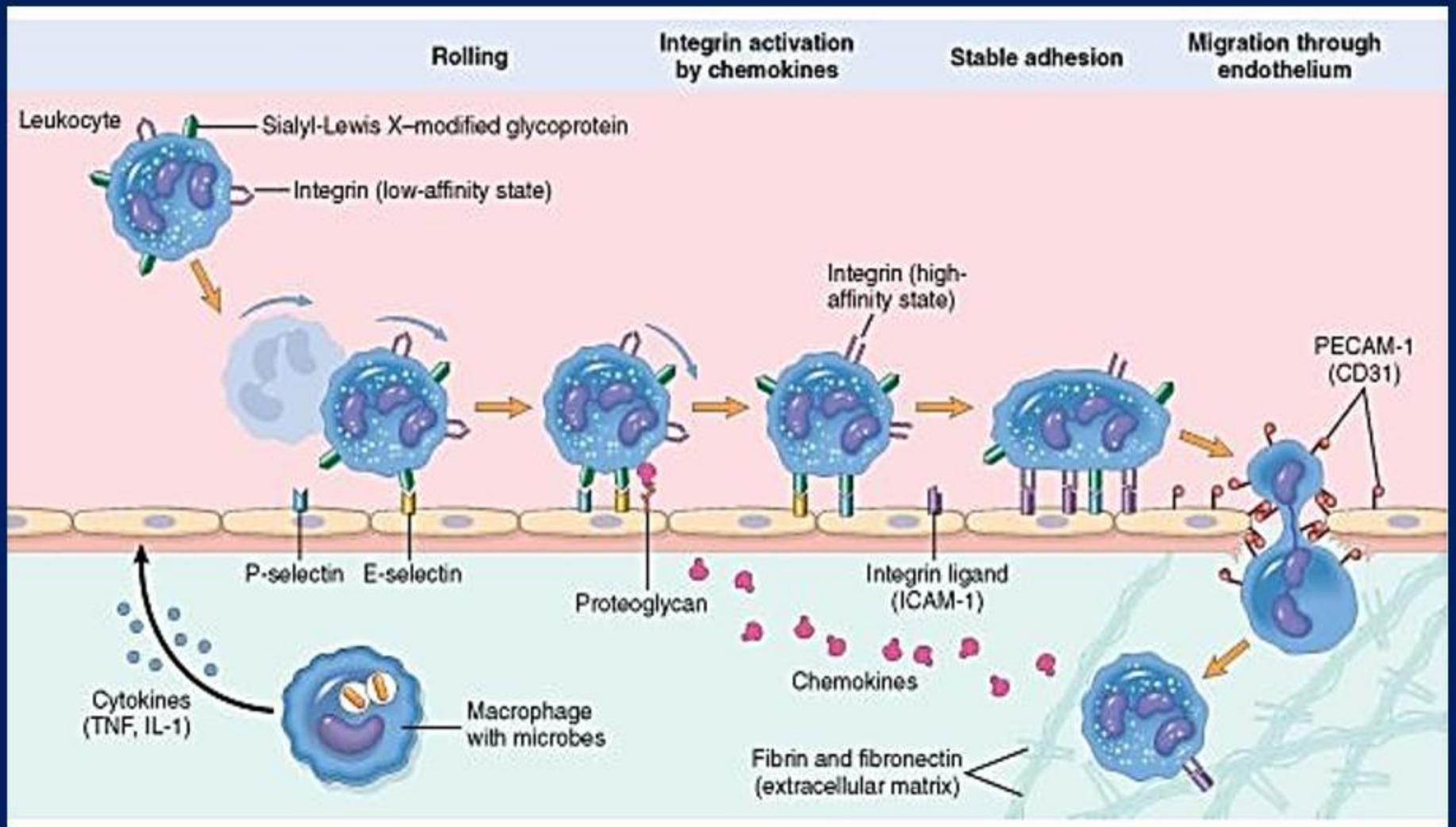
L-selectin  
Neutrophil

Endothelial  
cell receptors

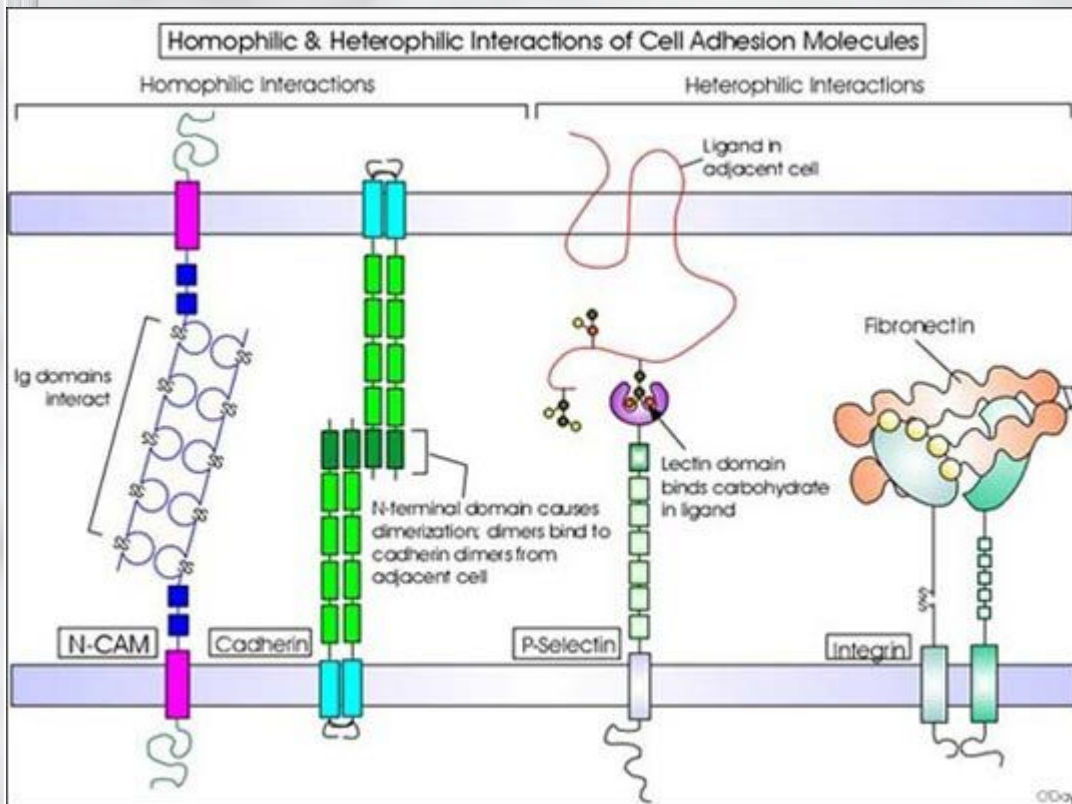
Chemoattractants

Site of injury

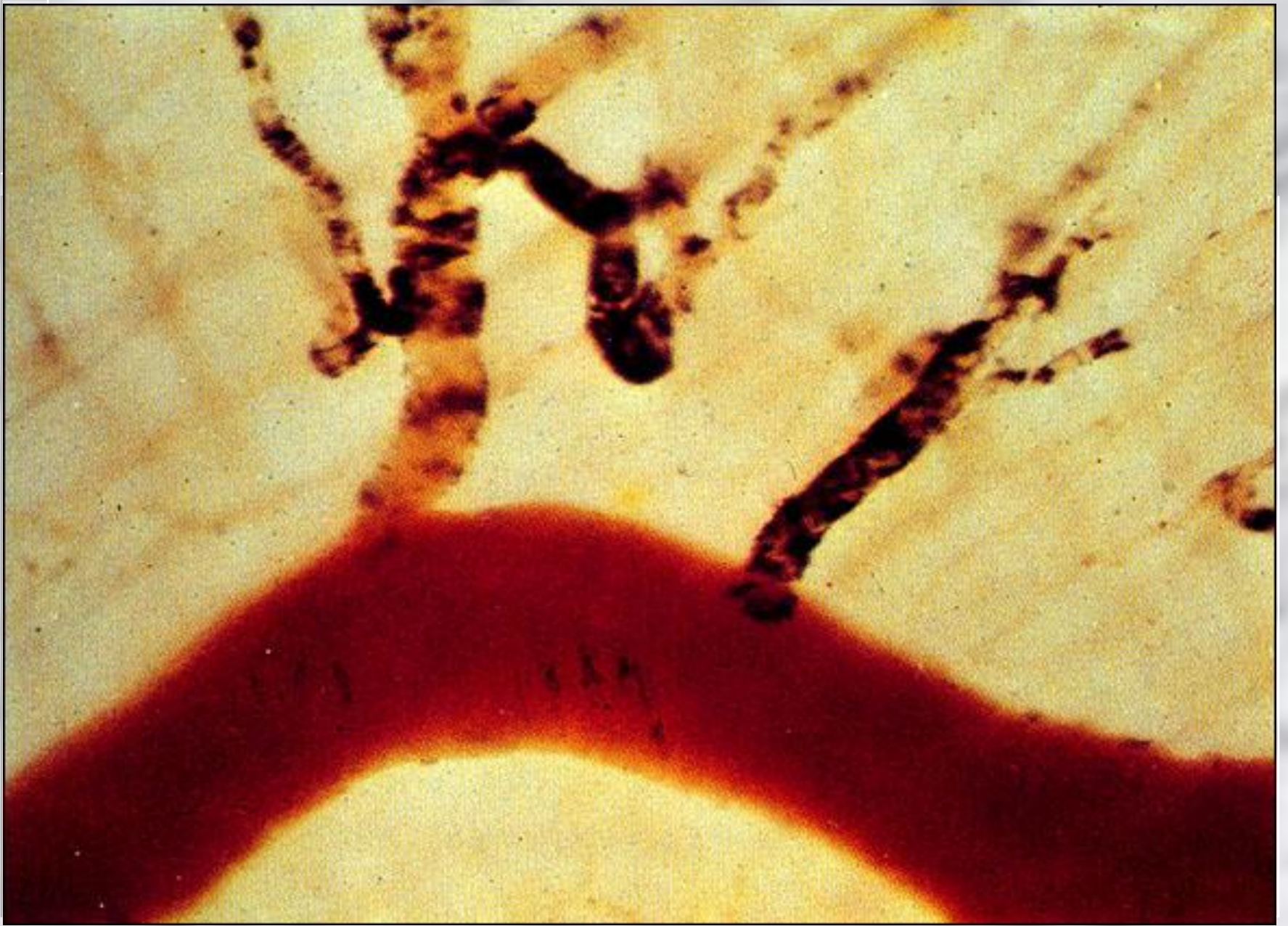




# Серед відомих на даний момент адгезивних білків розрізняють наступні сімейства:



- ✓ інтегрини,
- ✓ селектини,
- ✓ Іg-подібні білки,
- ✓ кадгерини



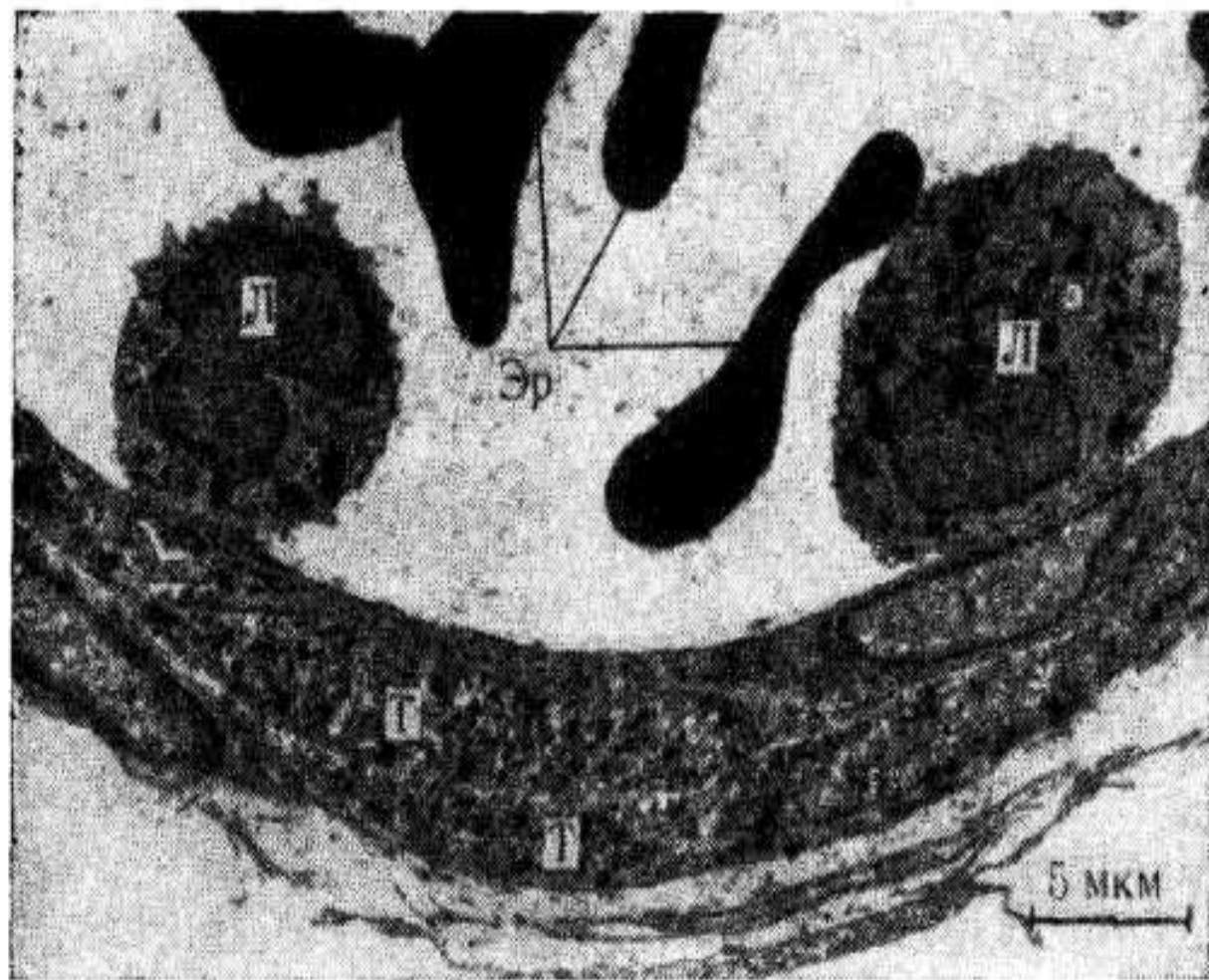
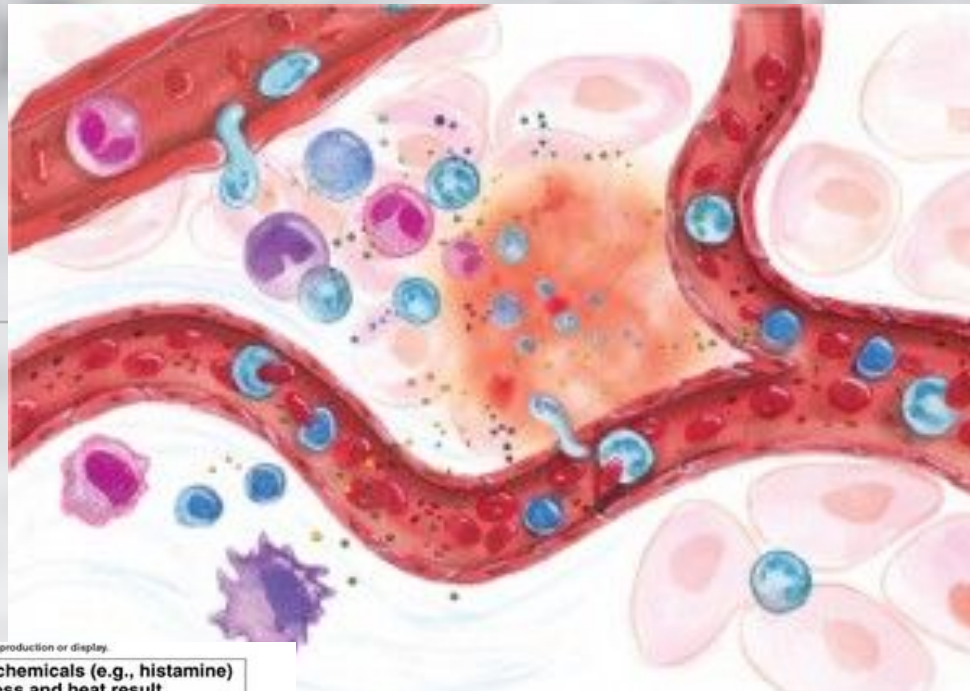


Рис. 14. Электронная микрофотография краевого стояния лейкоцитов (по А. М. Чернуху).





Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

Injured tissue cells and mast cells release inflammatory chemicals (e.g., histamine) that dilate capillaries, bringing blood to the scene. Redness and heat result.

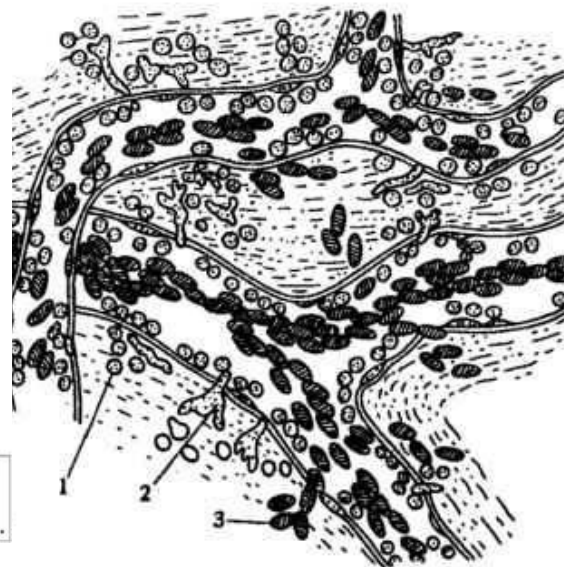
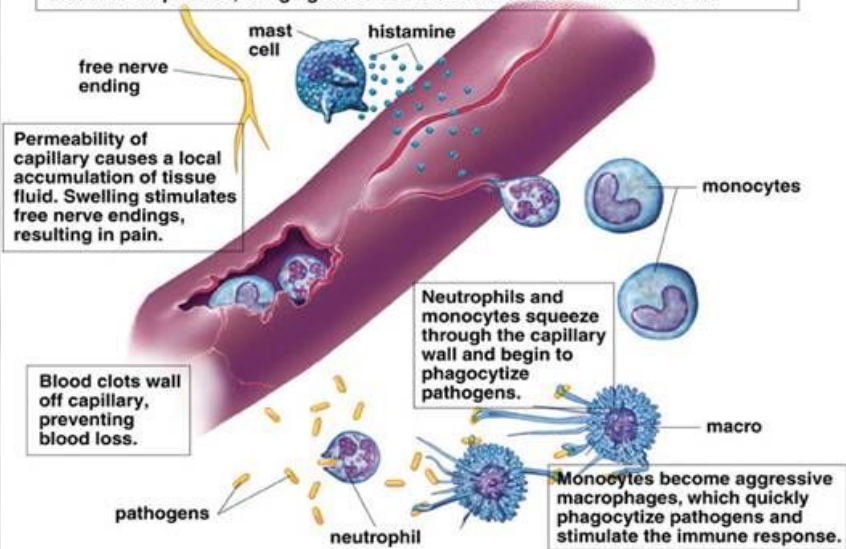


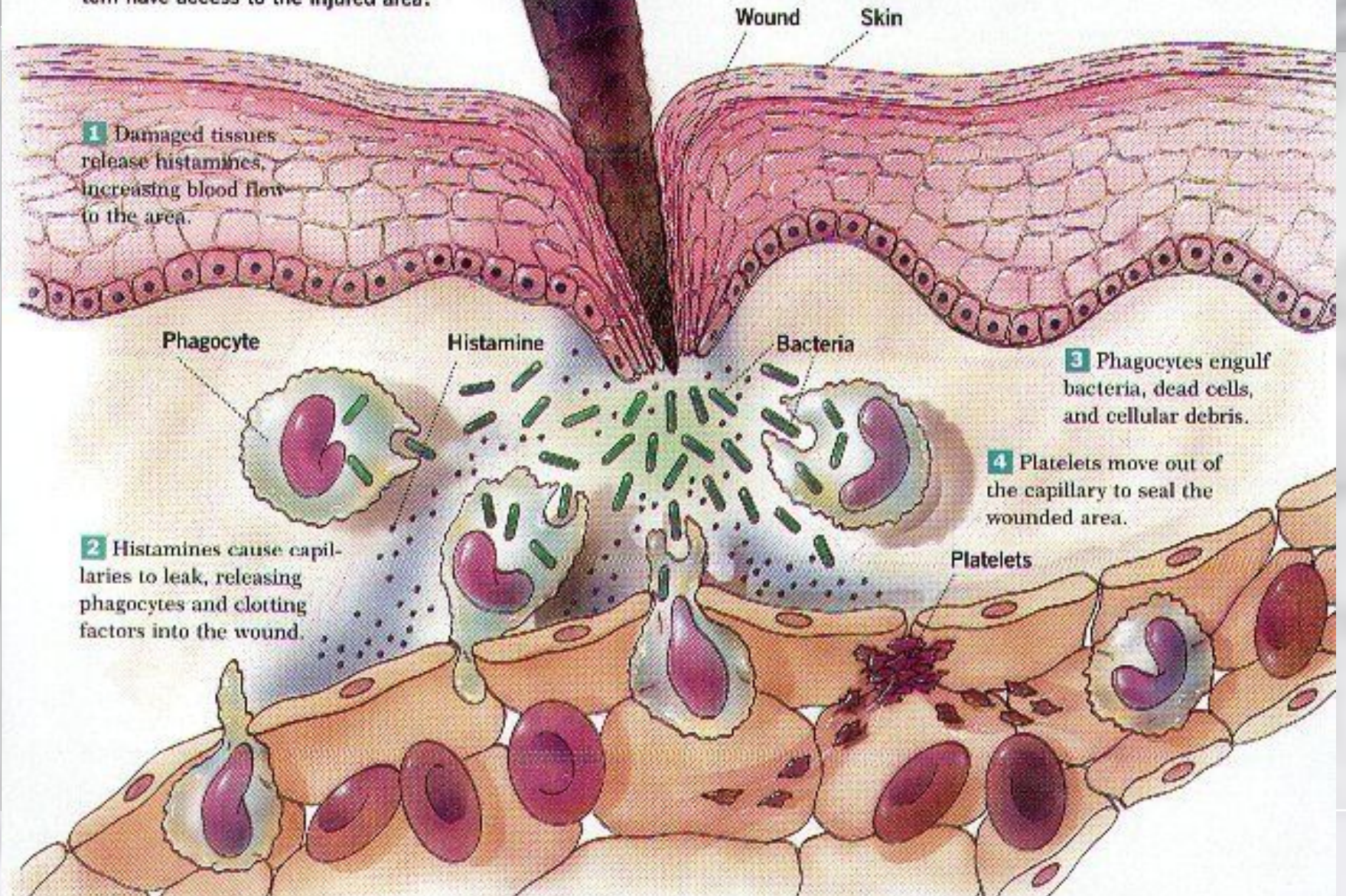
Рис. 12.5. Воспаление брыжейки лягушки:

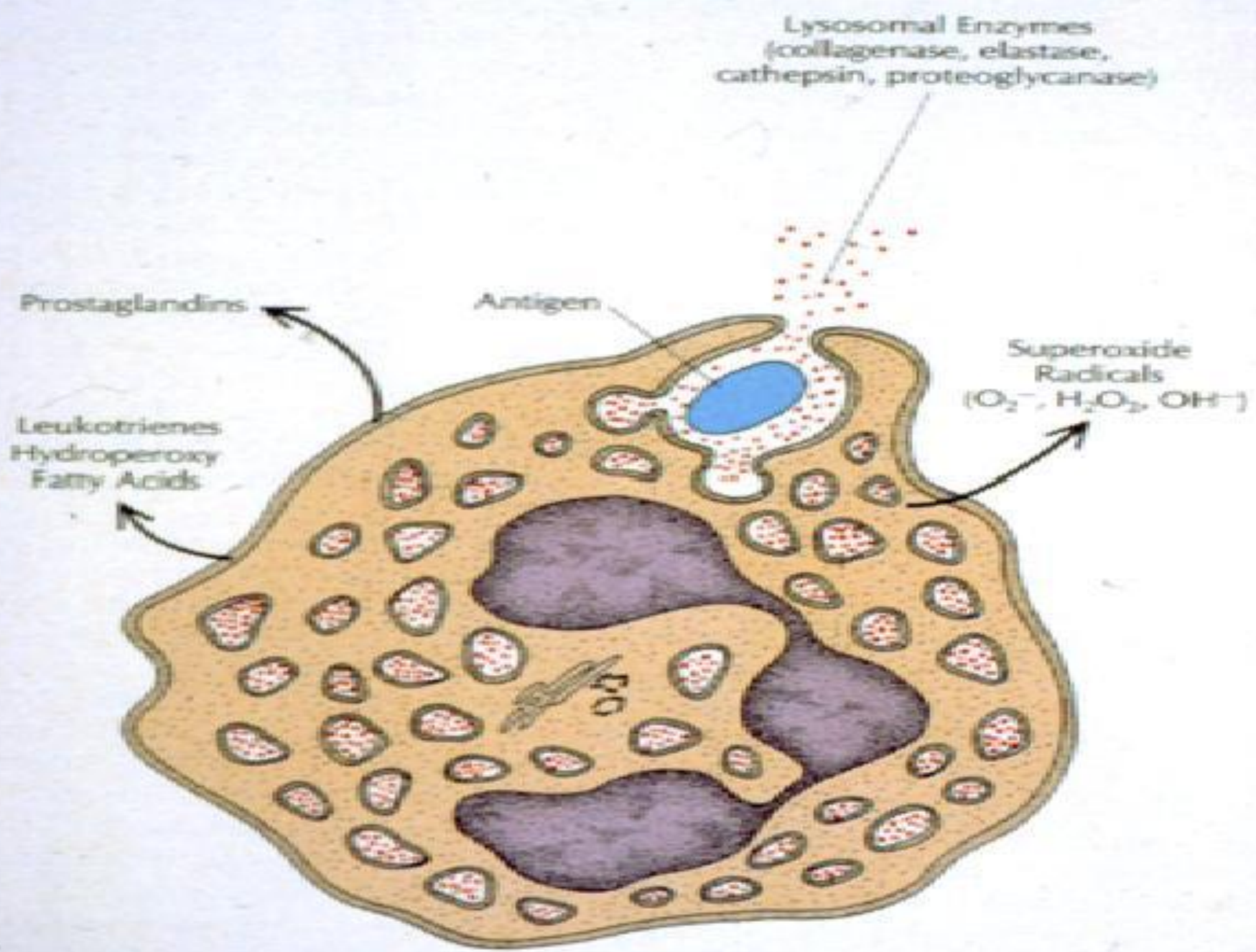
- 1 — эмигрировавшие лейкоциты;
- 2 — эмиграция лейкоцитов;
- 3 — эритроциты в ткани.

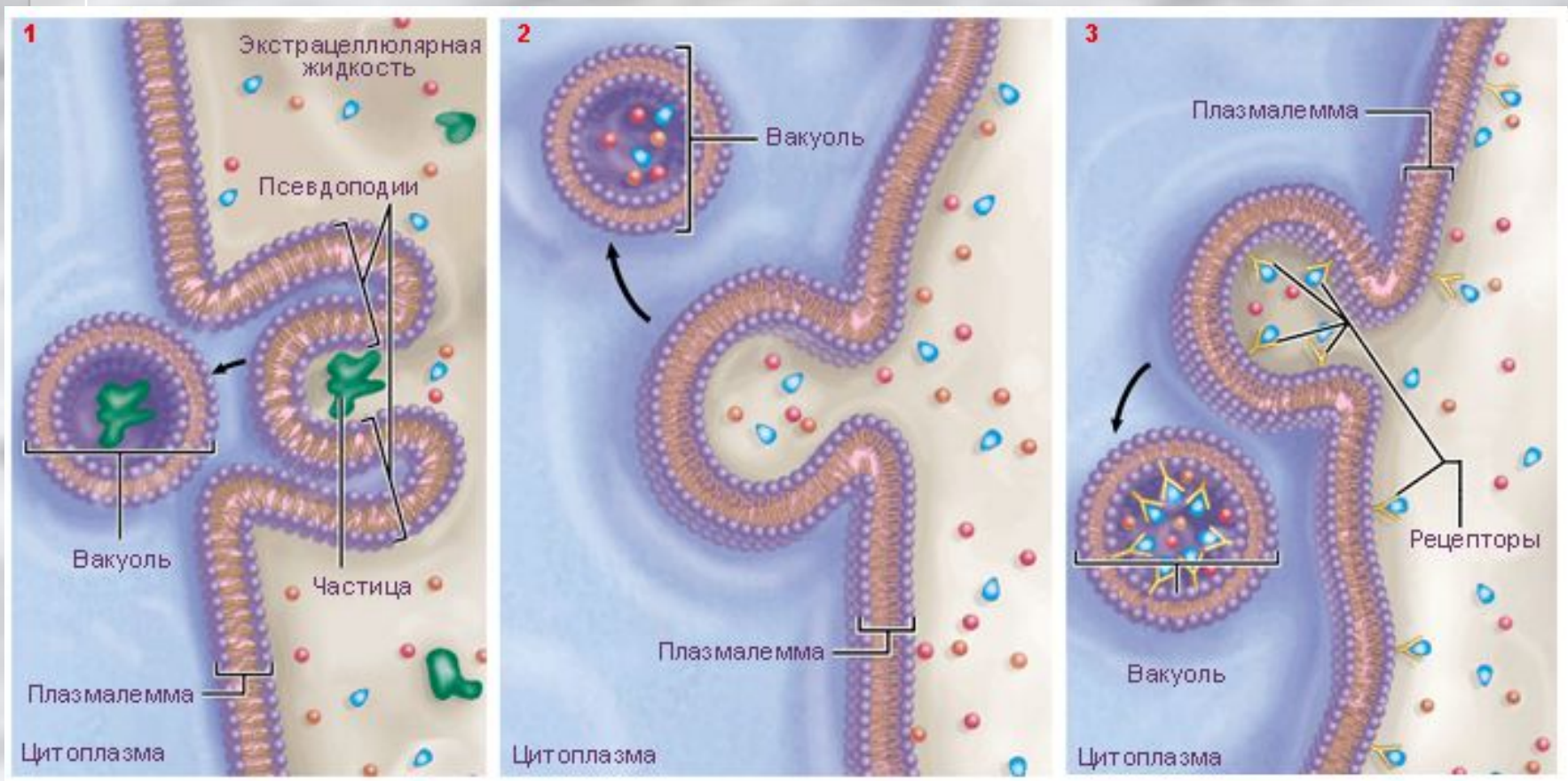


## Steps of the Inflammatory Response

The inflammatory response is a body's second line of defense against invasion by pathogens. Why is it important that clotting factors from the circulatory system have access to the injured area?







1. Фагоцитоз 2. піноцитоз 3. ендоцитоз

Характеристики	Транссудат	Экссудат
прозрачность	жидкость <b>прозрачна</b>	разная степень <b>помутнения</b>
количество белка	<b>&lt; 1,6 г/л</b>	<b>&gt;1,7 г/л</b>
примеси	<b>очень мало</b> - случайные клеточные элементы	<b>много</b> - «воспалительных» клеток (лейкоцитов, лимфоцитов и др.), погибших клеток

# Зміни в тканинах в період проліферації

## Зміни в тканинах

## Характер змін на клітинному і субклітинному рівнях

Проліферація, загоювання, утворення рубця або регенерація. Накопичуються глікопротеїди (**кейлони**,) - гальмують ділення неушкоджених клітин. Накопичуються **стимулятори розмноження** – низькомолекулярні білки, поліпептиди, протеази

- Активізація розподілу клітин інтими та адвентиції ушкоджених судин;
- Розмноження сполучно-тканинних та інших клітин;
- Утворення грануляційної тканини для заповнення дефекту;
- Розмноження специфічних елементів тканини

## ОСНОВНЫЕ ВАРИАНТЫ КЛЕТОК ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ ПРОЛИФЕРАТИВНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

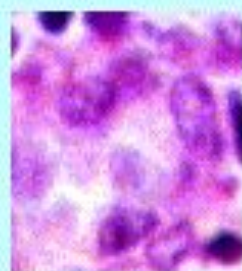
рис. 1



лимфоциты



плазмоцит



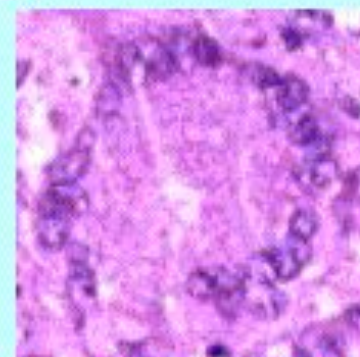
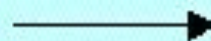
размножение эндотелия  
сосудов



гистиоцит



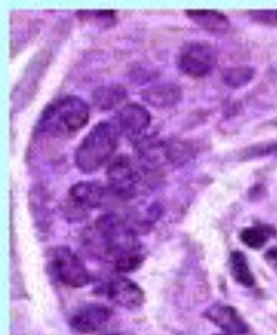
эпителиоидные  
клетки -  
(активированные  
макрофаги)



гигантская клетка  
Пирогова-Лангханса



фиброциты



гигантская клетка  
"на рассасывание",  
("инородных тел")

## Класифікація запалення в залежності від прояву судинно-тканинних змін в осередку запалення:

- альтеративне – переважають явища дистрофії, некробіозу, некрозу, тоді як явища ексудації та проліферації виражені незначно.

- ексудативне – характеризується порушенням кровообігу з явищами ексудації та еміграції.

- проліферативне – супроводжується явищами клітинного розмноження, внаслідок чого спостерігається збільшення тканинної маси в зоні запалення. Процеси заміщення і розмноження переважають над процесами руйнування та ексудації. При цьому розмножуються клітини сполучної тканини (гістіоцити, фіброцити, фібробласти) – актиномікоз, ботріомікоз, туберкульоз.

## Класифікація запалення в залежності від виду ексудату:

**1. Серозне** – ексудат у вигляді прозорої рідини, яка містить 5-6 % білку і невелику кількість клітин крові. У більшості випадків судинні реакції не досягають повного розвитку. Тканини руйнуються не в значній мірі, а ексудат швидко розсмоктується і лише у окремих випадках запалення приймає затяжний характер (запалення плеври, очеревини).

**2. Фібринозне** – під час ексудації виходить фібриноген, який звертається, утворюючи на поверхні тканин плівки, які складаються з фібрину, заповнені лейкоцитами. В подальшому фібрин розчиняється (діє фермент фібринолізин).

- **Крупозне** - якщо плівки легко відділяються від поверхні
- **Дифтеритичне** – коли відкладання фібрину глибоко проникають у тканини і під час відділення плівок утворюються виразки



**3. Геморагічне** - запалення супроводжується вираженим пошкодженням стінки судин і виходом в запальні тканини еритроцитів. Утворюється такий ексудат в пустулах під час віспи, при алергічних запаленнях.

**4. Гнійне** – більше 40 % білку, багато клітинних елементів, лейкоцитів

**а) пустула** – накопичення гною у невеликій ділянці мальпігієвого шару шкіри, і відокремлюється при цьому епідерміс.

**б) абсцес** – накопичення гною в порожнині, яка утворилась в тканинах

**в) фурункул** – запалення сальних залоз і волосяних цибулин

**г) флегмона** – запалення із рівномірним розміщенням гною у міжтканинному просторі і ушкодження підшкірної клітковини

**д) емпієма** – накопичення гною в порожнинах (перикардіальній, плевральній)

**5. Катаральне** – у більшості випадків запалення слизових оболонок дихальних і травних шляхів, багато слизі, мукополісахаридів, IgA

**6. Змішане**

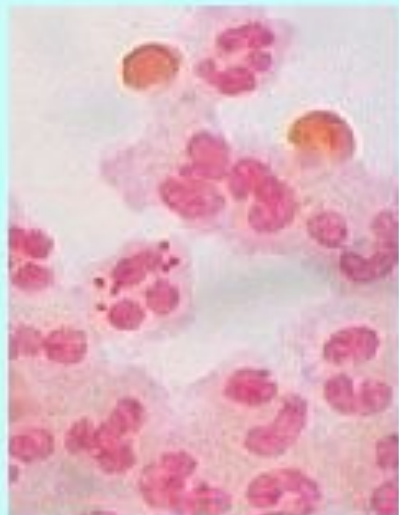


рис. 5. Гной - это массы нейтрофилов

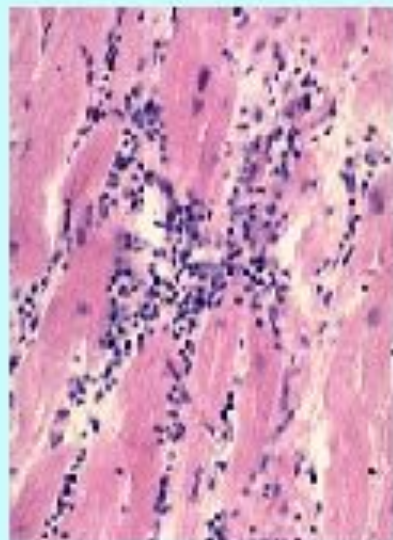


рис. 6. флегмона

массы фибрина на плевре

стенки альвеол

фибринозный экссудат в альвеолах

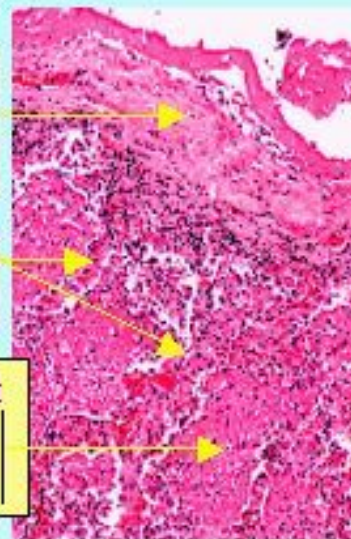


рис. 9. Фибринозное воспаление в легком



рис. 11. Фибринозный перикардит

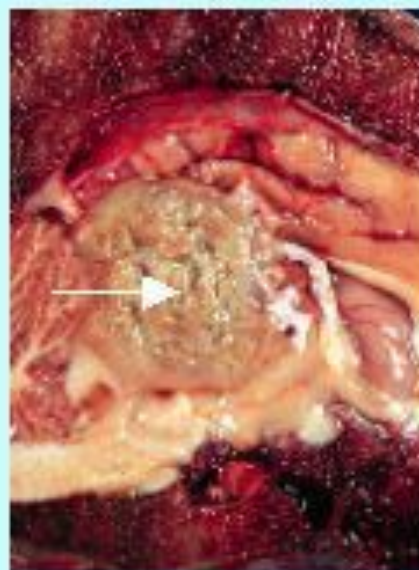


рис. 7. абсцесс ГОЛОВНОГО МОЗГА

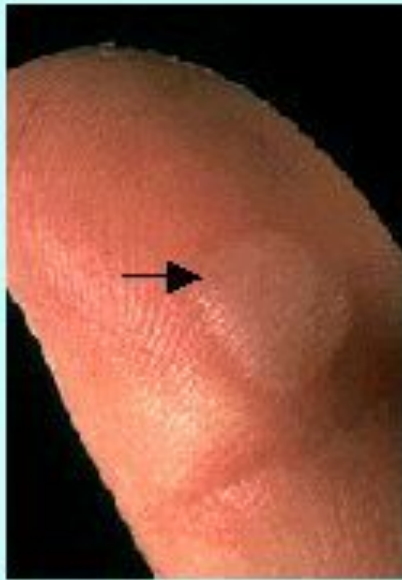


рис.2 Серозное воспаление  
(при ожоге)

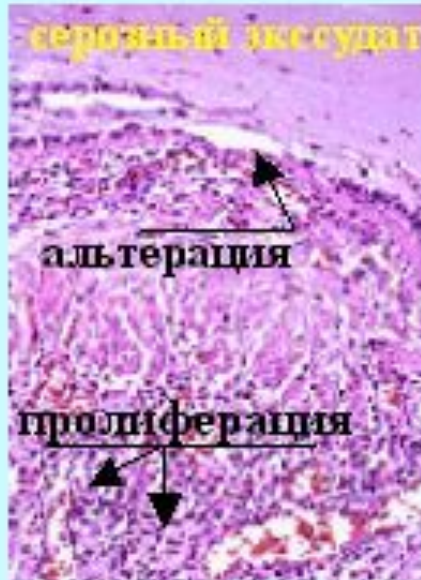


рис.3. Катаральный  
бронхит (острый)

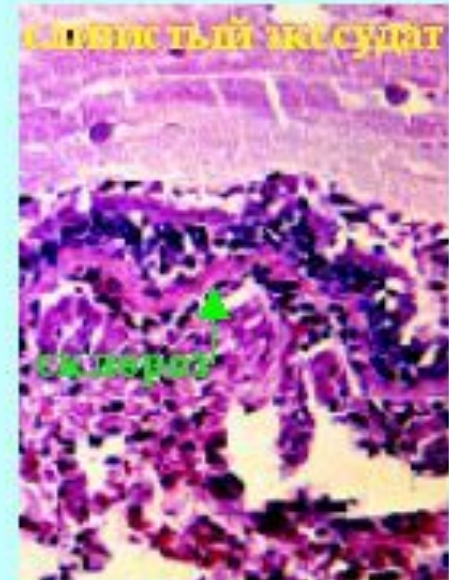
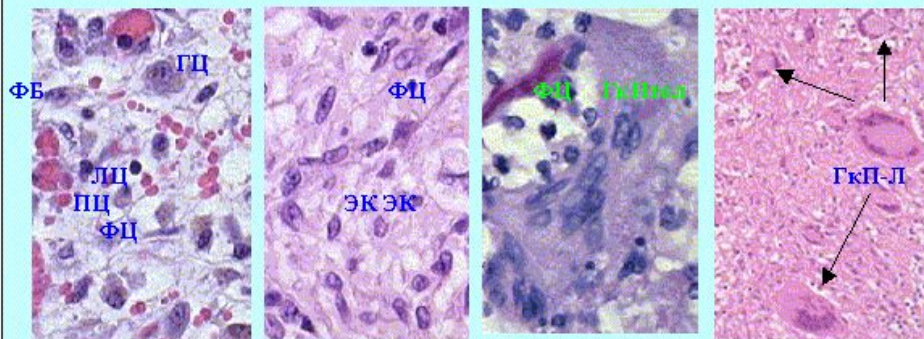


рис.4. Катаральный  
бронхит (хронический)

ВЗАИМОПОЛОЖЕНИЕ ХАРАКТЕРНЫХ КЛЕТОК В ЗОНАХ  
ПРОЛИФЕРАТИВНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

рис.2



Лимфоциты (ЛЦ), плазмоциты (ПЦ), фибробласты (ФБ), гистиоциты(ГЦ),  
фиброциты(ФЦ), эпителиальные клетки(ЭК), гигантские клетки инородных  
тел (ГкИтел), гигантские клетки Пирогова-Лангханса (ГкП-Л).

# Зміна обміну речовин і фізико-хімічні зміни в зоні запалення.

- 1. Інтенсивність обміну в центрі запалення на початку підвищена і ферменти лізосом гідролізують вуглеводи, жири, білки, нуклеїнові к-ти.
- 2. Переважають процеси катаболізму і активізується гліколіз і аеробне розщеплення вуглеводів з підв. використ. кисню.
- 3. Альтерація призводить до набрякання і руйнування мітохондрій і гальмується цикл трикарбонових к-т.
- 4. Накопичується молочна і альфа-кетоглутарова к-ти, інші недоокислені продукти (поліпептиди, жирні к-ти, кетотіла).
- 5. Розвивається спочатку компенсований, надалі некомпенсований ацидоз і знижується рН до 5,3.
- 6. Підвищується концентрація натрію, кальцію, калію, водню в зоні запалення.
- 7. Підвищується онкотичний і осмотичний тиск в зоні запалення.
- 8. Надалі обмін р-н знижується, особливо в стадію венозної гіперемії і виникає набряк.



# Вплив на запалення систем організму

**1.** Поєднання місцевого і загального, причини-наслідок при запаленні (зміна обміну р-н, лейкоцитоз, гарячка. Зміна імунологічних властивостей, зміна ф-ції нейро-ендокринної с-ми.

• **2.** Стан організму впливає на перебіг запалення.

• **3.** При наркозі відсутнє запалення, порушення іннервації і трофічної функції н.с. знижується стійкість до подразників.

• **4.** Гіперфункція щитоподібної залози – посилює запалення, гіпофункція – знижує. Введення тироксину посилює запальну реакцію. Статеві гормони посилюють проникливість судинної стінки.

• **5.** Видалення підшлункової залози – посилюється запалення, АКТГ – знижує, глюкокортикоїди (гідрокортизон) – гальмують запалення.

• **6.** Мінералокортикоїди (альдостерон) – посилює проникливість судинної стінки, посилює ексудацію

# Теорії запалення :

- 1. Теорія Конгейма** – основна роль в патогенезі запалення має значення судинна реакція і порушення мікроциркуляції
- 2. Біологічна теорія Мечнікова** – основне при розвитку запалення має значення фагоцитоз, роль мікро і макрофагів.
- 3. Теорія лізосомальних факторів** – основне в патогенезі має значення ферменти лізосом
- 4. Фізико-хімічна теорія Шаде і Менкіна** – основне в патогенезі запалення має значення зміна обміну речовин і фізико-хімічні зміни в зоні запалення

# Значення запалення :

1. Розкриття додаткових капілярів при артеріальній гіперемії і приток артеріальної крові
2. Підвищення тканинного обміну
3. Еміграція лейкоцитів і активізація фагоцитозу.
4. Активізація хемотаксису під впливом хемоатрактантів (продукти мікроорганізмів, медіатори, ушкоджуючи тканини)
5. Посилення утворення антитіл, підвищення їх титру в крові і активізація імунних реакцій.
6. Розмноження клітин ендотелію, адвентиції, клітин сполучної тканини і заміщення дефекту грануляційною тканиною.
7. Захисна реакція запалення проявляється у тому, що активно обмежує вогнище ушкодження з допомогою так званого "захисного валу" – сповільнюється відток крові і лімфи, лейкоцитарна інфільтрація тканини і запобігання розповсюдженню м-о по організму





**Дякую за увагу!**





**До зустрічі!**

*Адгезія лейкоцитів* - це прилипання білокрівців до поверхні ендотелію. Вона зумовлена групою мембранних білків лейкоцитів та ендотеліальних клітин, що отримали назву *молекул клітинної адгезії* (адгезивних білків).

Ці молекули забезпечують специфічну взаємодію між білокрівцями та судинною стінкою, що відбувається за принципом "рецептор-ліганд". За умов норми на поверхні лейкоцитів та ендотеліальних клітин є якась невелика кількість адгезивних білків, здатних зв'язуватися між собою.

Саме вони забезпечують проникнення білокрівців у тканини, що відбувається як звичайний фізіологічний процес (фізіологічна міграція лейкоцитів).

Проте більшість молекул клітинної адгезії замаскована: ці білки перебувають у складі мембран унутрішньоклітинних везикул. Потрібен стимул (медіатори запалення, ендотоксини бактерій), щоб відбулося експонування адгезивних білків на поверхні клітин, що взаємодіють (рис. 16).

Одні медіатори запалення стимулюють появу молекул адгезії на поверхні лейкоцитів (побічний продукт активації комплементу - C5a, лейкотрієн B4), деякі інші (інтерлейкін-1), а також ендотоксини бактерій започатковують аналогічний процес в ендотеліюцитах, треті (фактор некрозу пухлин) - впливають на експресію адгезивних білків як білокрівців, так і клітин ендотелію. Під впливом зазначених вище чинників, завдяки змінам структур цитоскелета, везикули, що містять в собі адгезивні молекули, переміщуються до поверхні клітин, потім зливаються з плазматичною мембраною - як наслідок, детермінанти рецепторів, з одного боку, і відповідні їм ліганди - з другого, опиняються на зовнішніх поверхнях клітин і специфічно зв'язуються між собою. У такий спосіб і завершується прилипання білокрівців до судинної стінки.

Сьогодні відомо, що до здійснення еміграції лейкоцитів причетні щонайменше три типи молекул клітинної адгезії:

- 1) селектини;
- 2) інтегрини;
- 3) білки сімейства імуноглобулінів (рис. 17).

*Селектини* (L-, P-, E-селектини) являють собою трансмембранні білки, схожі за будовою на рецептори до комплексу і факторів росту. Вони специфічно зв'язують олігосахариди, що входять до складу багатьох поверхневих глікопротеїнових молекул. Із селектинами пов'язана рання, оборотна адгезія лейкоцитів, яка завершує власне маргінацію (значне уповільнення руху білокрівців та їх зупинення) і започатковує остаточне прилипання, зумовлене двома іншими сімействами адгезивних білків.

*Інтегрини* - це трансмембранні білки, молекули яких складаються з двох ланцюгів -  $\alpha$  і  $\beta$ .  $\alpha$ -Ланцюг має однакову структуру у всіх інтегринів, а будова  $\beta$ -ланцюга різна і зумовлює існування великої кількості підвидів цих молекул. Для здійснення адгезії білокрівців найбільше значення мають лейкоцитарні інтегрини (LFA-1, p150, MO-1), які взаємодіють з відповідними імуноглобуліноподібними молекулами ендотеліальних клітин.

*Білки сімейства імуноглобулінів*, що містяться на поверхні ендотеліоцитів (ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1), беруть участь у здійсненні адгезії лейкоцитів, специфічно зв'язуючись з відповідними інтегринами білокрівців.

Порушення синтезу та експонування адгезивних білків можуть істотно впливати на перебіг запалення.

**До внутрішніх факторів, що викликають запалення належать ті, які виникають у самому організмі внаслідок іншого захворювання:**

- пухлина,**
- жовчні або сечові камені,**
- тромб, що утворився в судинах,**
- комплекси антиген-антитіло-комплемента, якщо вони фіксуються в якомусь органі.**

**Етіологія** Фактори, що викликають пошкодження та запалення називаються флогогенними .  
Всі флогогенні фактори прийнято ділити на зовнішні та внутрішні . До зовнішніх належать:

- **біологічні агенти:** мікроорганізми (бактерії, віруси, найпростіши, спірохети, рикетсії, гриби), тваринні організми (черви, кліщі, комахи), ендо- та екзотоксини, отрута змій і комах;
- **хімічні речовини:** кислоти, луги, бойові отруйні речовини, ксенобіотики тощо;
- **фізичні:** механічні, термічні, електричні впливи, йонізуюче та ультрафіолетове випромінювання.