

**БИОЛОГИЧЕСКИЕ  
МЕМБРАНЫ –  
МИШЕНИ ДЕЙСТВИЯ  
КСЕНОБИОТИКОВ**

- 1. Типы химических связей в молекулах ксенобиотиков**
- 2. Модификация мембран амфифильными ксенобиотиками**
- 3. Рецепция ксенобиотиков**
- 4. Типы мембранотропности ксенобиотиков**
- 5. Влияние ксенобиотиков на физико-химические свойства цитоплазмы, транспортные функции биологической мембраны и обмен веществ**
- 6. Совместное действие ксенобиотиков**

# Типы химических связей молекулах ксенобиотиков

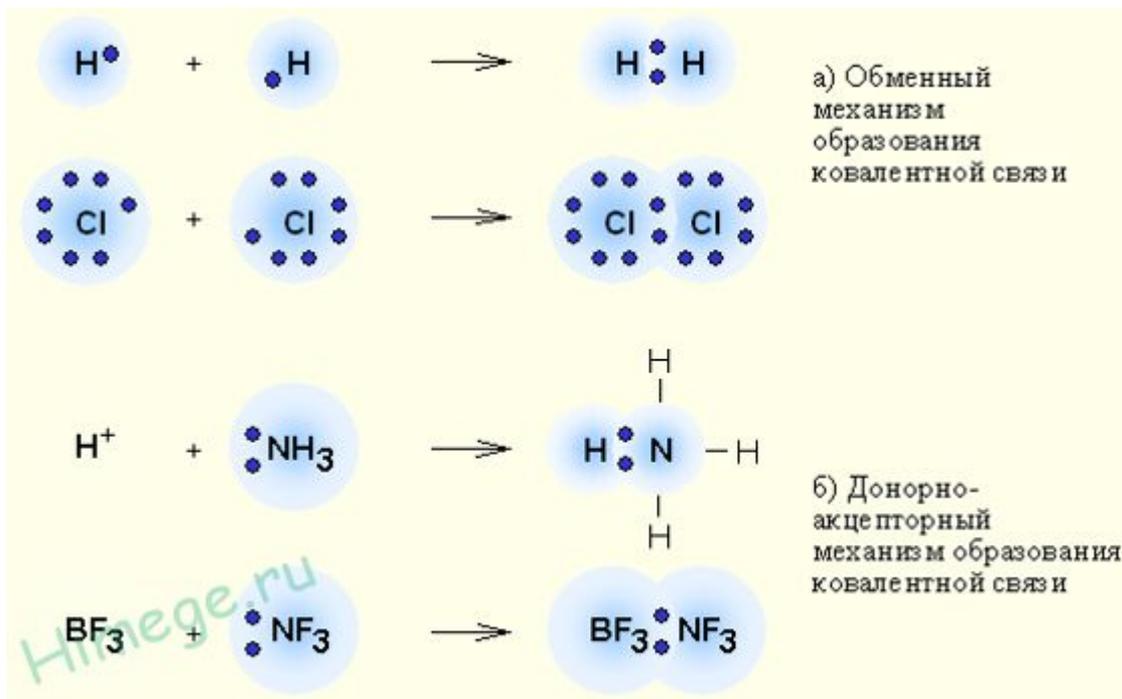
Сейчас такое противопоставление понятий «физический» и «химический» представляется бессмысленным. Четкую взаимосвязь между физикой и химией этих взаимодействий показал И. Ленгмюр: каждое вещество обладает определенными физическими свойствами, всегда обусловленными химическими особенностями его структуры. Таким образом, нельзя противопоставлять химические и физические свойства вещества – они являются лишь разными проявлениями одной и той же сущности.



**Ирвинг Ленгмюр** ([1881](#) – [1957](#))  
[американский химик](#), лауреат [Нобелевской премии по химии](#) в [1932 году](#)  
«за открытия и исследования в области химии [поверхностных явлений](#)».

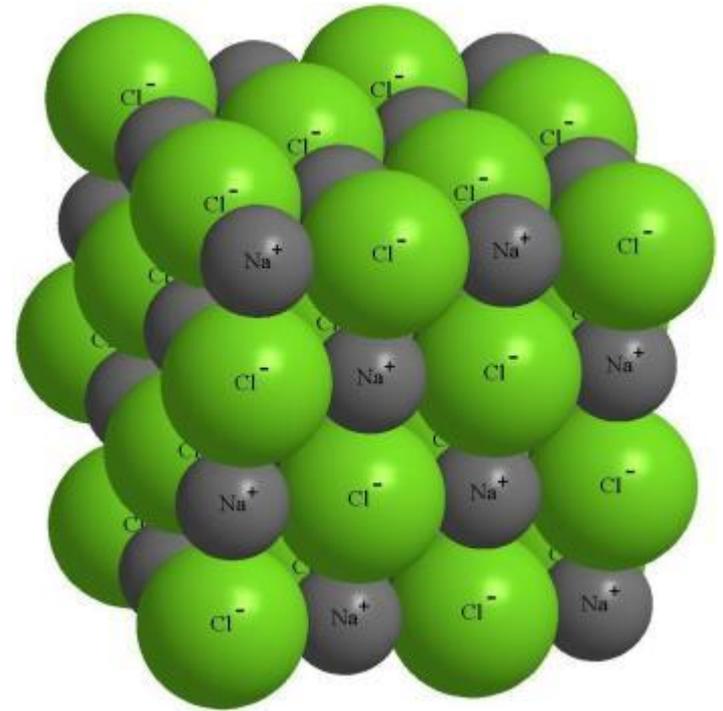
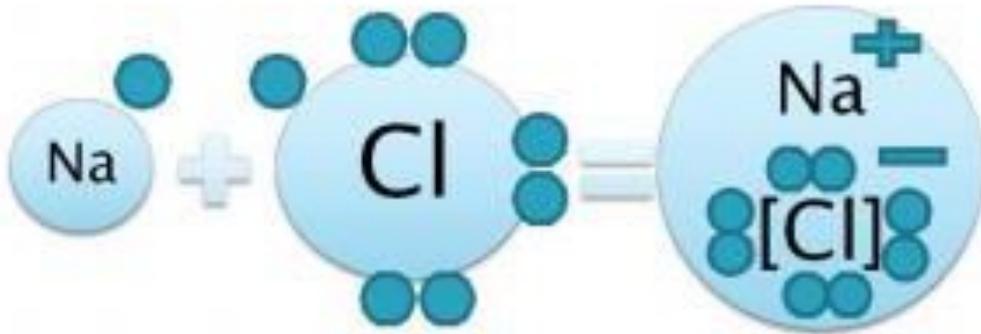
Например, повышение температуры воды до точки кипения является, казалось бы, чисто физическим процессом. Однако, как показал И. Ленгмюр, на самом деле при этом происходит деполимеризация, сопровождающаяся разрывом бесчисленного множества водородных связей между молекулами воды, т. е. фактически протекает химическая реакция.

**Ковалентная связь** образуется за счет обобществления двумя атомами пары электронов, принадлежащих этим атомам. Она обычно значительно прочнее остальных. Энергия ковалентной связи колеблется в пределах 230–1000 КДж/моль (поделив на 4,18, мы получим ккал/моль). Так, энергия одинарной простой связи между двумя атомами углерода составляет в среднем 350 КДж/моль, двойной углерод – углеродной связи (C=C) – 600 КДж/моль, между атомами кислорода и углерода (C–O) – 350 КДж/моль, двойной связи (C=O) – 750 КДж/моль, простой связи C–N – 300 КДж/моль, двойной C=N – 620 КДж/моль. Следует подчеркнуть, что энергия самой прочной связи, способной расщепляться неферментативно при «биологических» температурах 20–40 °С, не превышает 40 КДж/моль.

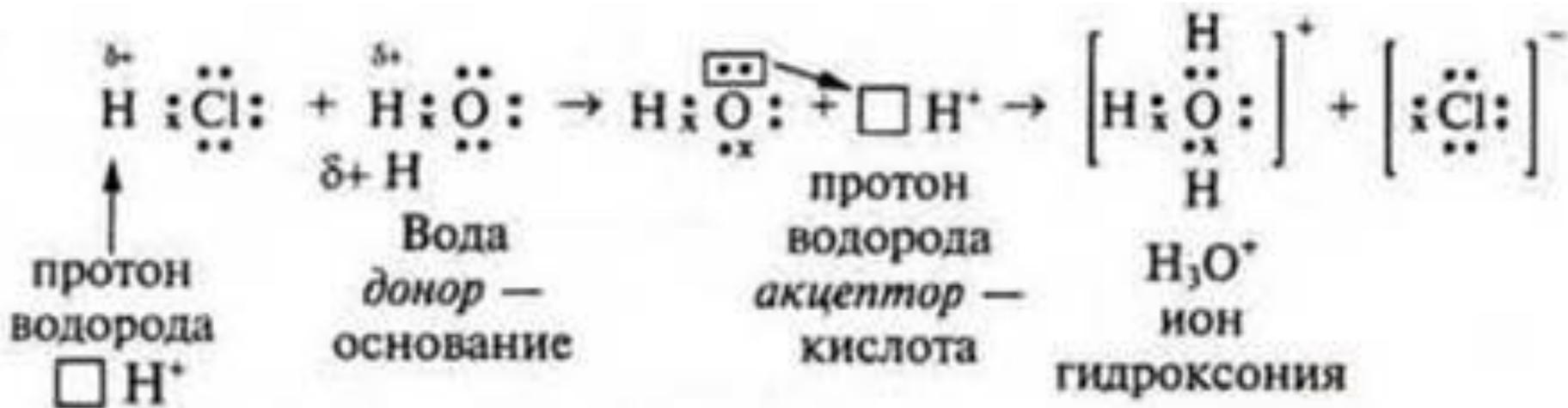


Наиболее часто электростатические связи возникают между ионами (отсюда их название «**ионные**»). Кроме того, они могут существовать и между ионом и диполем или между двумя диполями. Все они образуются за счет чисто электростатических сил. Энергия ионной связи составляет примерно 20 КДж/моль, причем ее прочность уменьшается обратно пропорционально квадрату расстояния между разноименными зарядами.

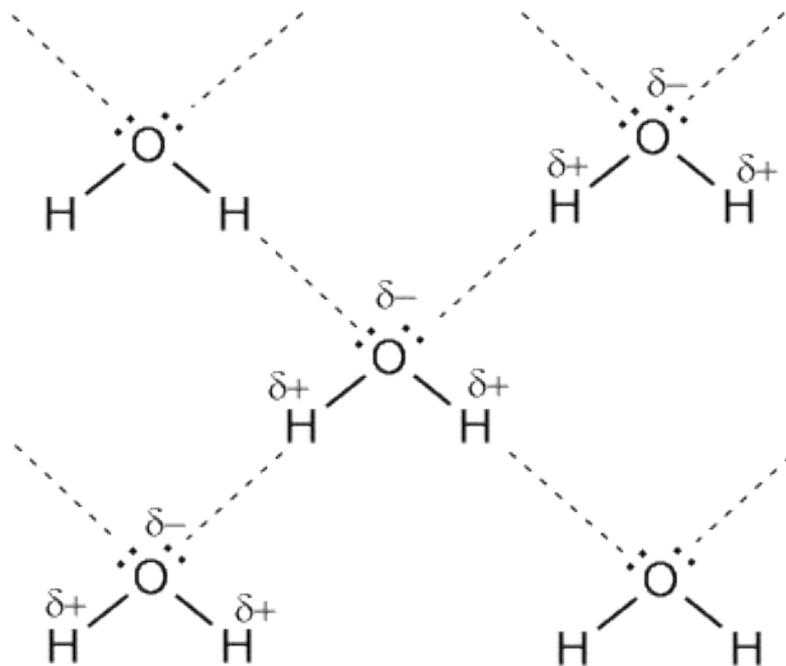
Типичный пример соединений с ионной связью – хлорид натрия ( $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ ). В водном растворе ион может почти свободно двигаться в поле действия своего противоположно заряженного иона. Другими словами, ионная связь не имеет строгой направленности в пространстве.



**Ион-дипольную связь** легко представить себе, если вспомнить, что многие неионизированные вещества имеют очень большие дипольные моменты, и поэтому некоторые из составляющих их атомов несут частичный положительный, а другие частичный отрицательный заряды. Такие молекулы могут притягиваться ионами и образовывать с ними связь (с частью молекулы, обладающей зарядом, противоположным по знаку заряду иона). Эти связи несколько слабее, чем чисто ионные связи. Самым общеизвестным примером ион-дипольной связи можно считать присоединение молекул воды ко всем ионам (в водном растворе), за счет чего возникают гидратированные ионы, резко отличающиеся по своим свойствам от негидратированных ионов в кристаллах.



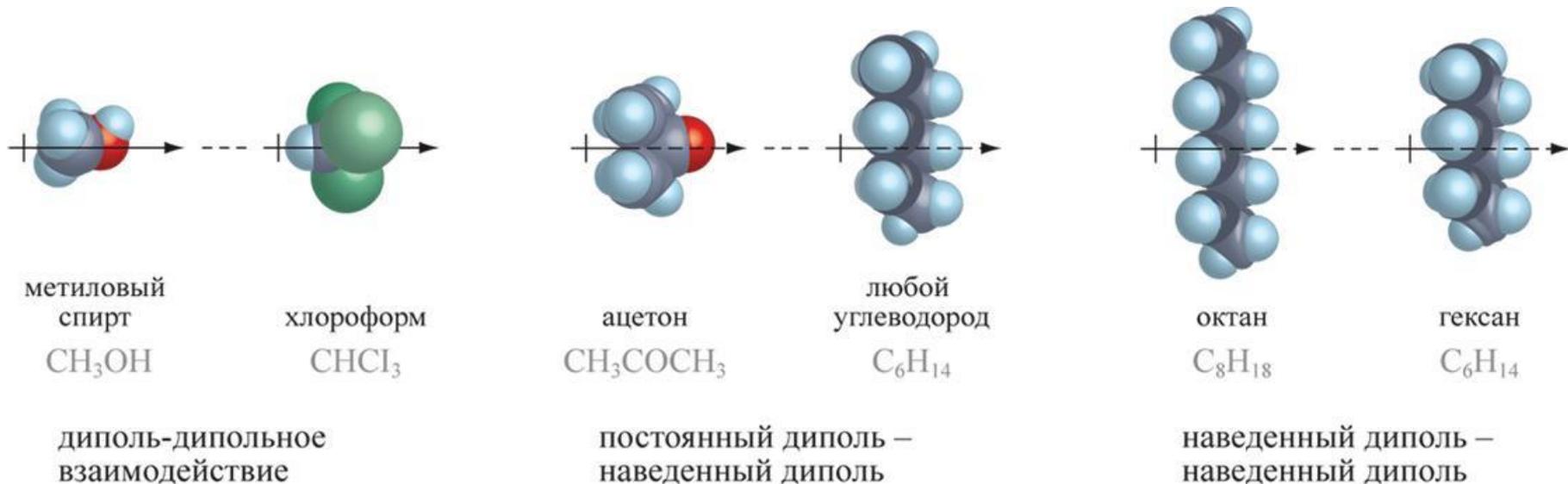
**Водородные связи** образуются лишь при очень малом расстоянии между взаимодействующими атомами и достаточно строго ориентированы в пространстве, поэтому они обладают высокой избирательностью и направленностью, что очень важно при связывании вещества с рецептором. Кроме того, они играют основную роль в стабилизации конформаций молекул белков и нуклеиновых кислот.



Энергия связи обычно составляет 12–20 КДж/моль.

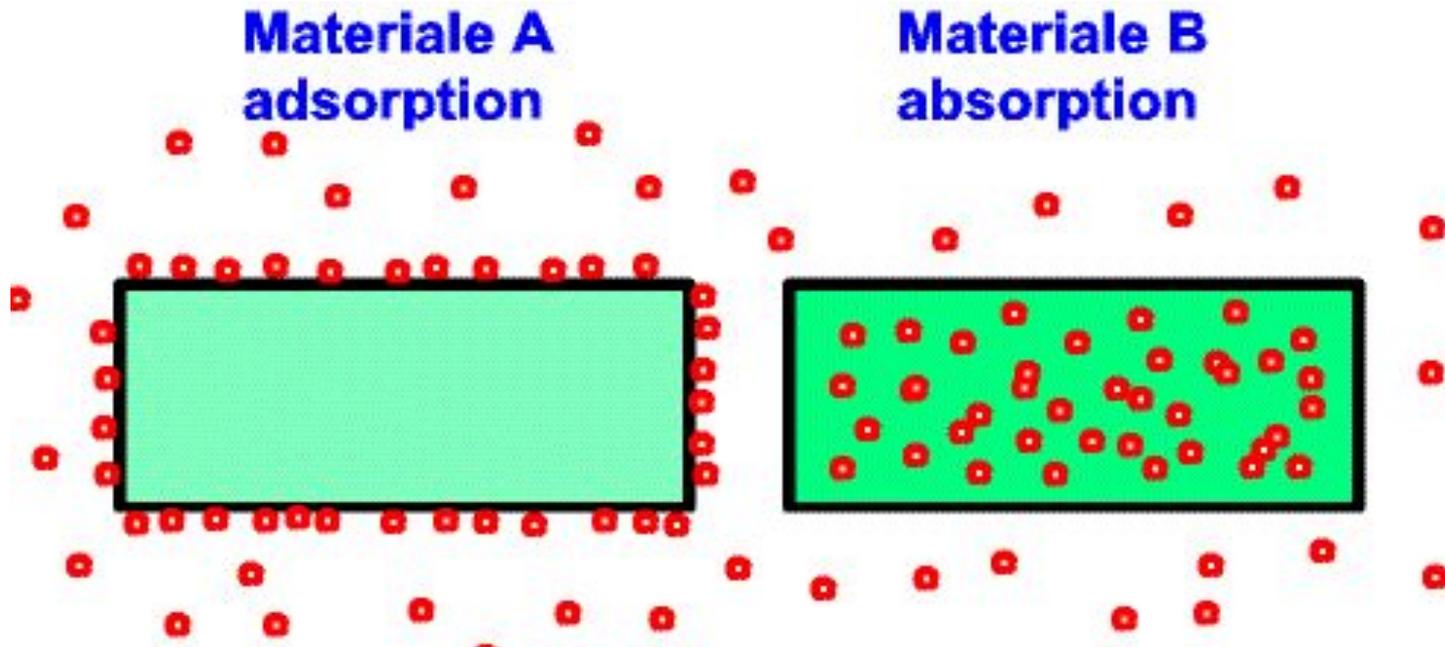
Типичными примерами твердых веществ, механические свойства которых определяются в основном водородными связями, являются лед, бумага, нейлон.

**Ван-дер-ваальсовы связи** («силы») могут возникать только в тех случаях, когда геометрия двух молекул дает возможность двум атомам, способным к образованию связи, подойти друг к другу на достаточно близкое расстояние. Наличие в молекуле ксенобиотика ионизированной группы способствует сближению молекул до расстояния, на котором начинают действовать ван-дер-ваальсовы силы. Примером таких связей может служить взаимодействие между антигеном и его антителом, которое происходит исключительно за счет сил с малым радиусом действия, т. е. ван-дер-ваальсовых и водородных связей. Ван-дер-ваальсовы связи образуются благодаря тому, что все молекулы обладают энергией, достаточной для колебаний их атомов. Временные диполи, возникшие в атомах за счет этих колебаний, индуцируют диполи в других, соседних молекулах, что в конечном итоге и приводит к возникновению притяжения между ними. Таким образом, в результате тесного контакта может возникнуть очень прочная связь, энергия которой может составлять 20 КДж/моль.



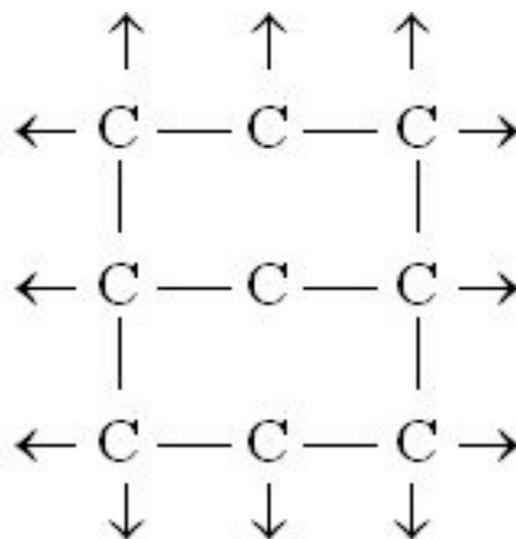
# Адсорбция

Многие ксенобиотики действуют непосредственно на поверхность клетки, адсорбируясь на клеточной поверхности (мембране). В этой связи адсорбция играет существенную роль в познании механизмов как прямых и опосредованных мембранотропных эффектов, так и вызываемых ими реакций. Адсорбирующая поверхность в клетке может на несколько порядков превышать объем. Белки и крупные молекулы в растворе находятся в коллоидном состоянии и обеспечивают огромную поверхность для адсорбции. Так, например, площадь поверхности белков, содержащихся в 1 см<sup>3</sup> сыворотки крови человека, составляет 100 м<sup>2</sup>.



Во-первых, на поверхности создается 100 % концентрация вещества. Поскольку адсорбируемое вещество обладает ничтожной растворимостью (растворимое не локализовалось бы на поверхности, а распределялось бы по объему), то при такой его концентрации вероятность химического взаимодействия значительно возрастает. Так, например, на поверхности кристалла хлорида серебра концентрация равна 7 М. С другой стороны, в насыщенном растворе ( $1 \cdot 10^{-5}$  М) хлористого серебра практически нет.

Во-вторых, особенностью поверхности является наличие ненасыщенных валентностей, которые в твердом веществе затрачиваются на связывание друг с другом составляющих его атомов. Фрагмент кристаллической решетки углерода, поясняющей это явление приведен на рисунке



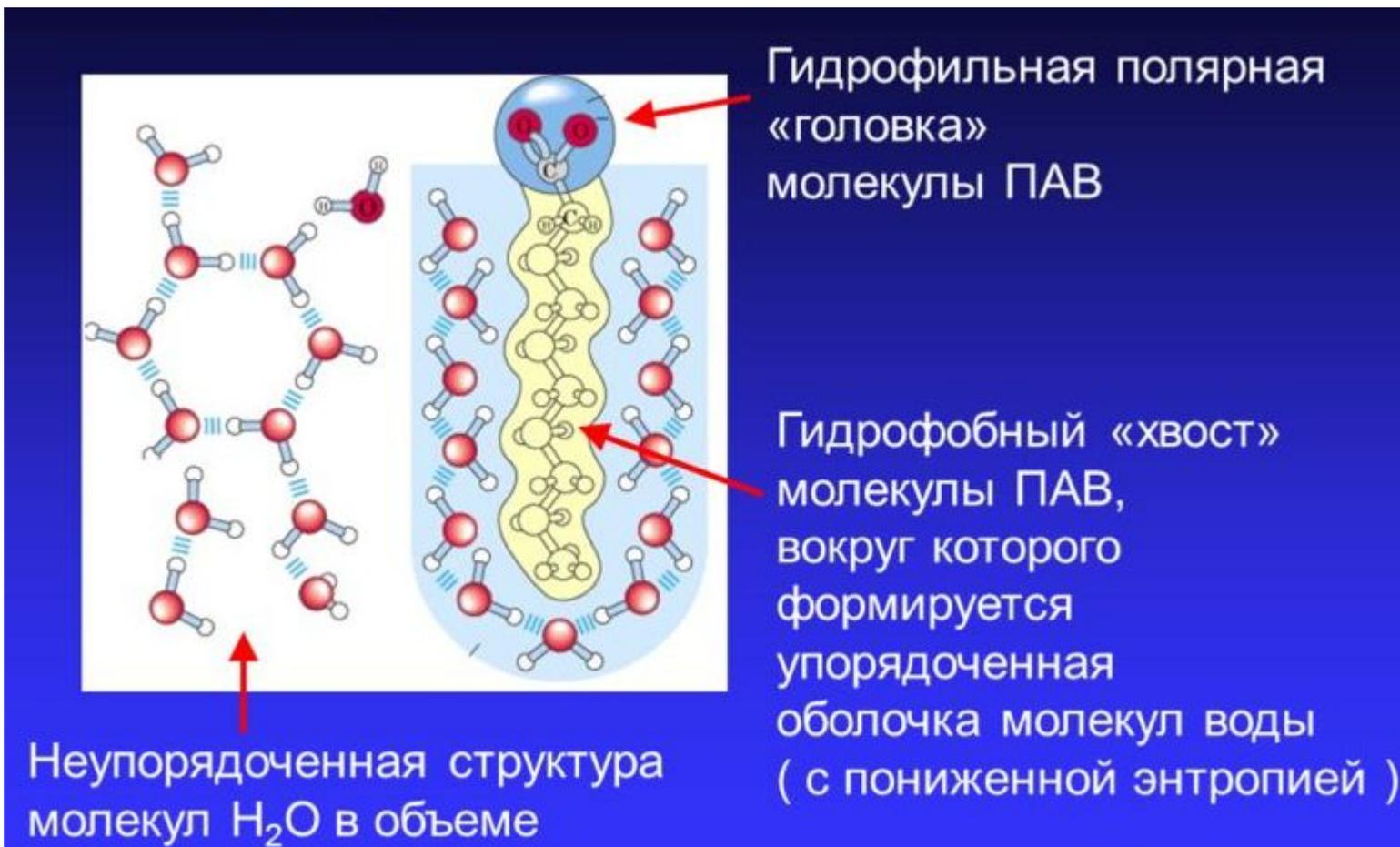
Очевидно, что чем мельче истолчен кусочек угля, тем больше в нем остаточных валентностей и тем более активным адсорбентом он окажется.

**Остаточные валентности атомов углерода на поверхности угля**

**Неспецифическая адсорбция** характерна для веществ амфифильной природы, имеющих концевую гидрофильную группу, связанную с относительно большим гидрофобным остатком. Такие вещества занимают любую доступную им поверхность независимо от химической природы и физических свойств. В сосуде, содержащем мыльный раствор, мыло накапливается не только на поверхности раздела «воздух – вода», но и на поверхности «стекло – вода». Более того, мыло адсорбируется на любых предметах, погруженных в мыльный раствор. Это пример типичной неспецифической адсорбции, при которой нейтральные молекулы адсорбируются сильнее, чем ионы. Это происходит потому, что ион гидратируется сильнее, чем соответствующие неионизированные молекулы, и поэтому последние легче вытесняются из воды.



**Специфическая адсорбция** свойственна гидрофобным веществам, которые стремятся разместиться на поверхности, имеющей химически комплементарный характер. Простейший пример – притяжение аниона к положительно заряженному участку поверхности, а катиона – к отрицательно заряженному. В таких случаях ион будет адсорбироваться сильнее, чем неионизированная молекула.



Если при адсорбции не происходит образования ковалентных связей, то это обратимый процесс, и положение его равновесия устанавливается в соответствии с законом действующих масс. В 1918 г. И. Ленгмюр определил следующие количественные характеристики адсорбции:

- энергия адсорбции постоянна и не зависит от степени заполнения поверхности;
- адсорбция происходит на локальных центрах, и адсорбированные молекулы между собой не взаимодействуют;
- максимальная возможная адсорбция соответствует полному заполнению монослоя.

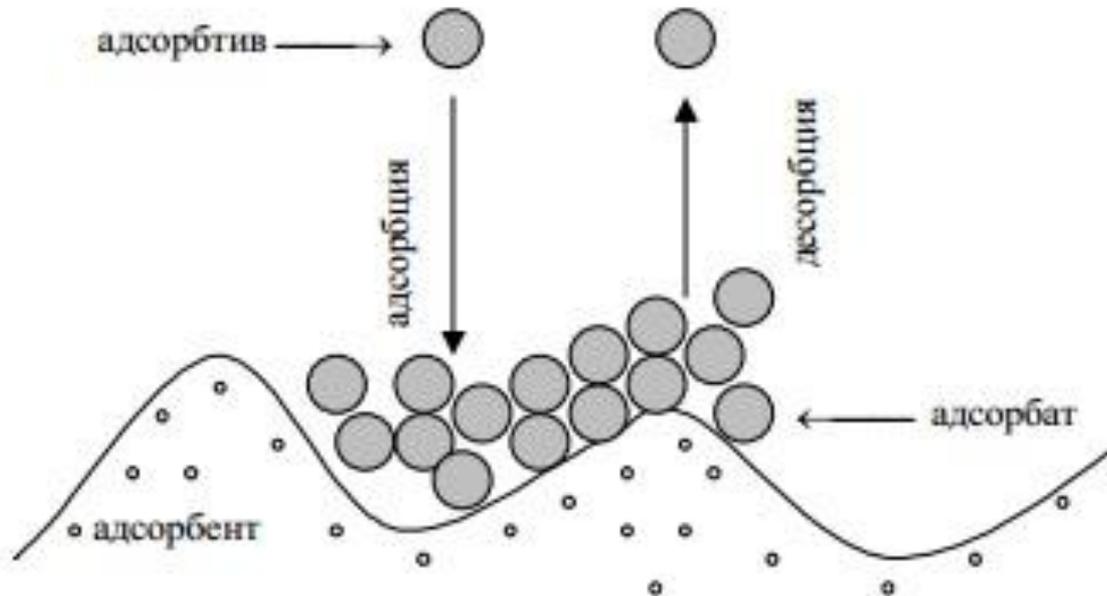
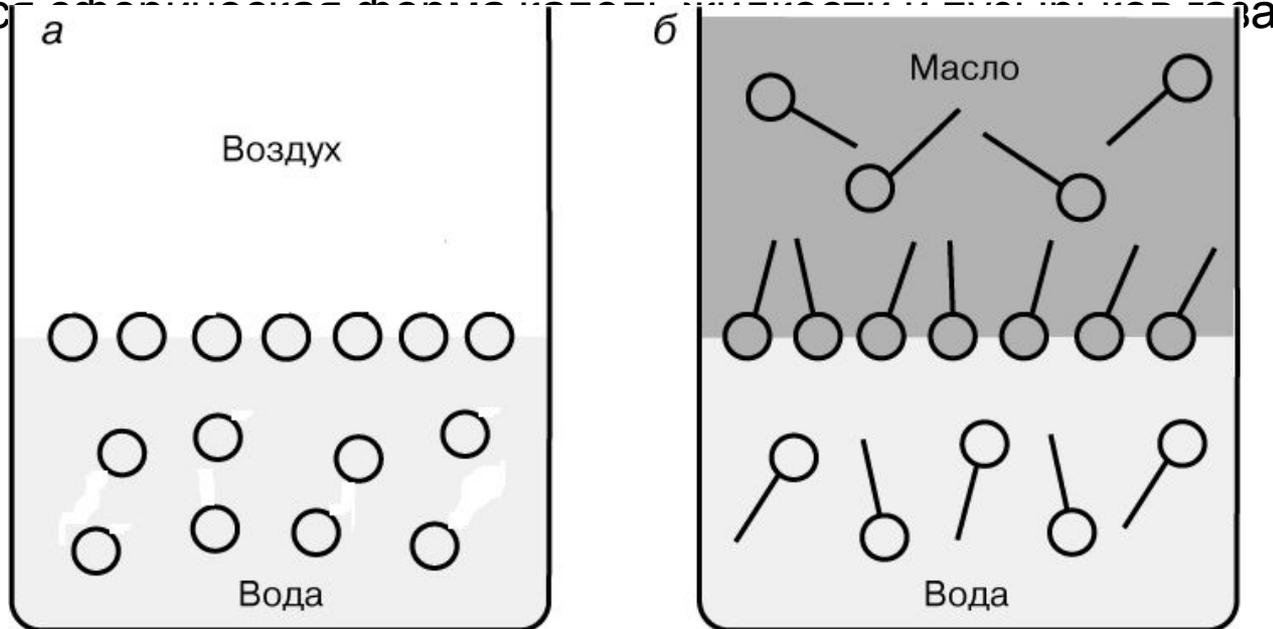


Схема процессов адсорбции и десорбции

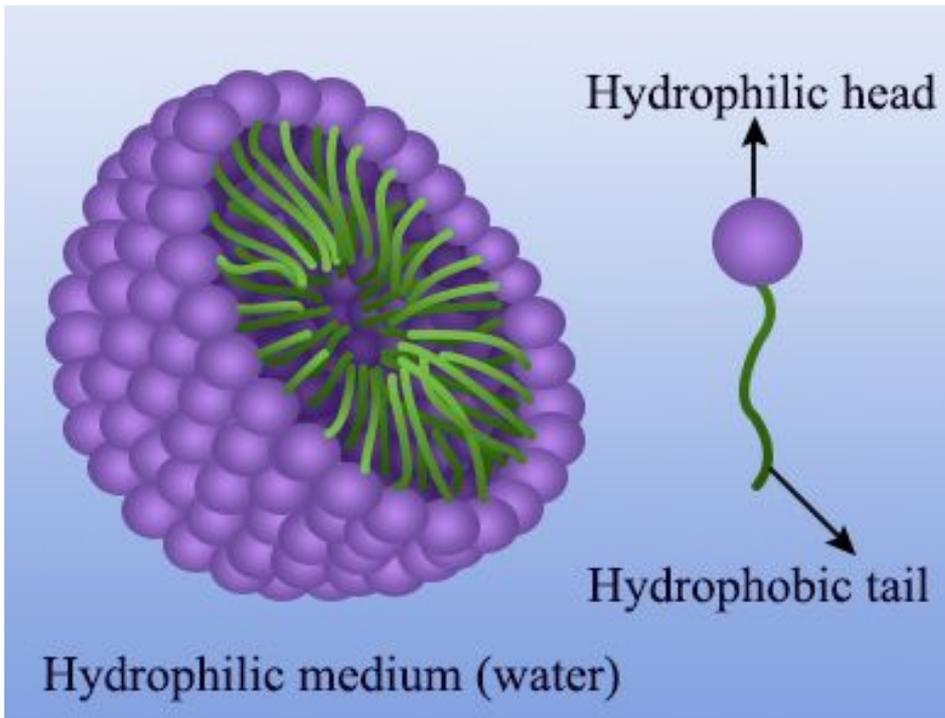
# Модификация мембран амфифильными ксенобиотиками

Короткодействующие ван-дер-ваальсовы силы обеспечивают взаимное притяжение всех молекул, находящихся в контакте друг с другом. Наличие этих сил в жидкостях становится особенно очевидным у поверхности. В объеме жидкости они действуют во всех направлениях с одинаковой интенсивностью, тогда как на границе раздела «воздух – вода» испытывают лишь ничтожное воздействие газовой фазы и, следовательно, притяжение их жидкостью (водой) почти не имеет противодействия. В результате расположенные на поверхности молекулы втягиваются внутрь жидкой фазы, и поверхность приобретает конфигурацию с минимально возможной площадью – именно этим и объясняется



*а - граница раздела воздух/вода; б - граница раздела масло/вода*

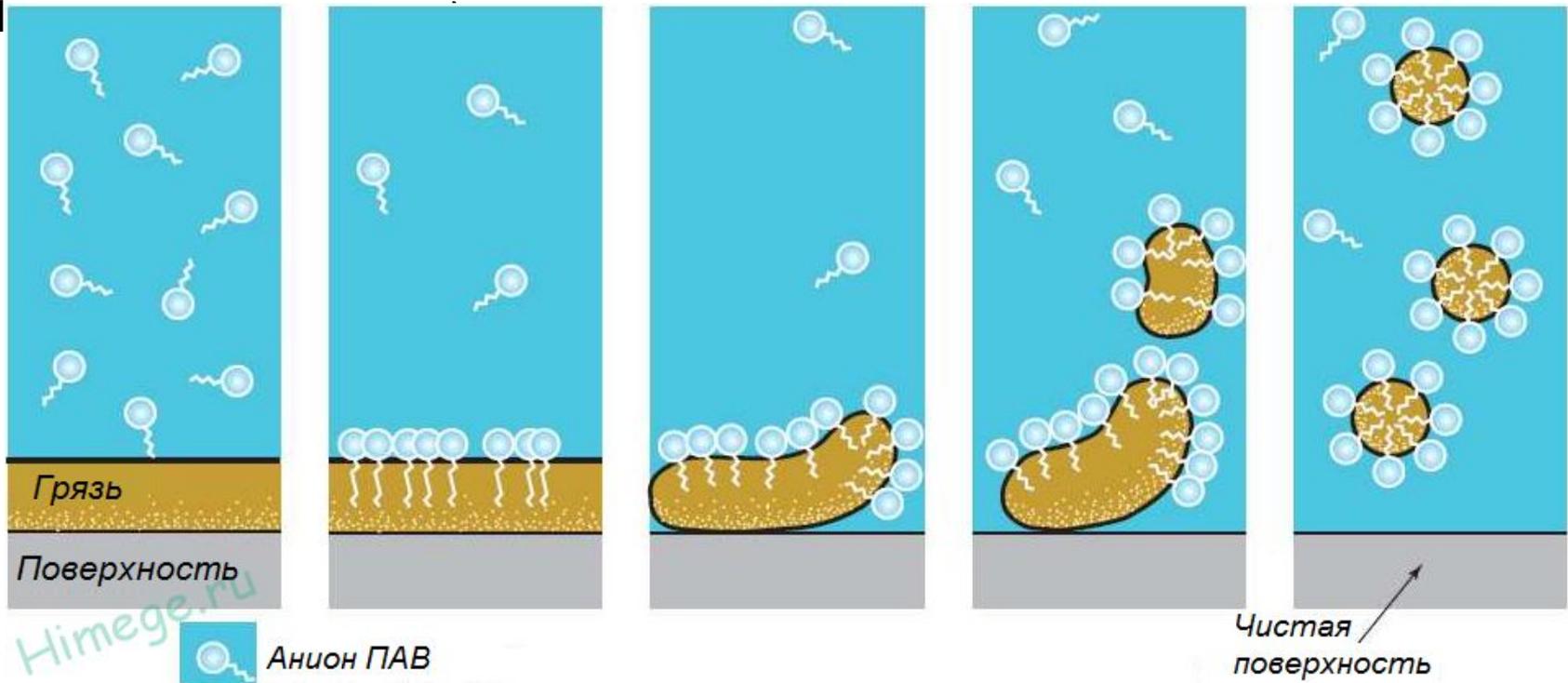
Разбавленные водные растворы амфифильных веществ имеют обычные физические свойства. Однако при высокой концентрации (характерной для каждого вещества) наступает резкое изменение поверхностного натяжения, осмотического давления и электропроводности, обусловленное появлением новой диспергированной фазы, образованной агрегатами, называемыми *мицеллами*.



Обычно они имеют почти сферическую форму, так как вследствие взаимодействия с окружающей их водой гидрофильные группы вещества располагаются на поверхности сферы, а липофильные углеводородные цепи – внутри ее. Мицеллы – это агрегаты, состоящие из множества молекул, они термодинамически стабильны и не изменяются до тех пор, пока под действием внешних факторов не сместится равновесие, в котором находилась система.

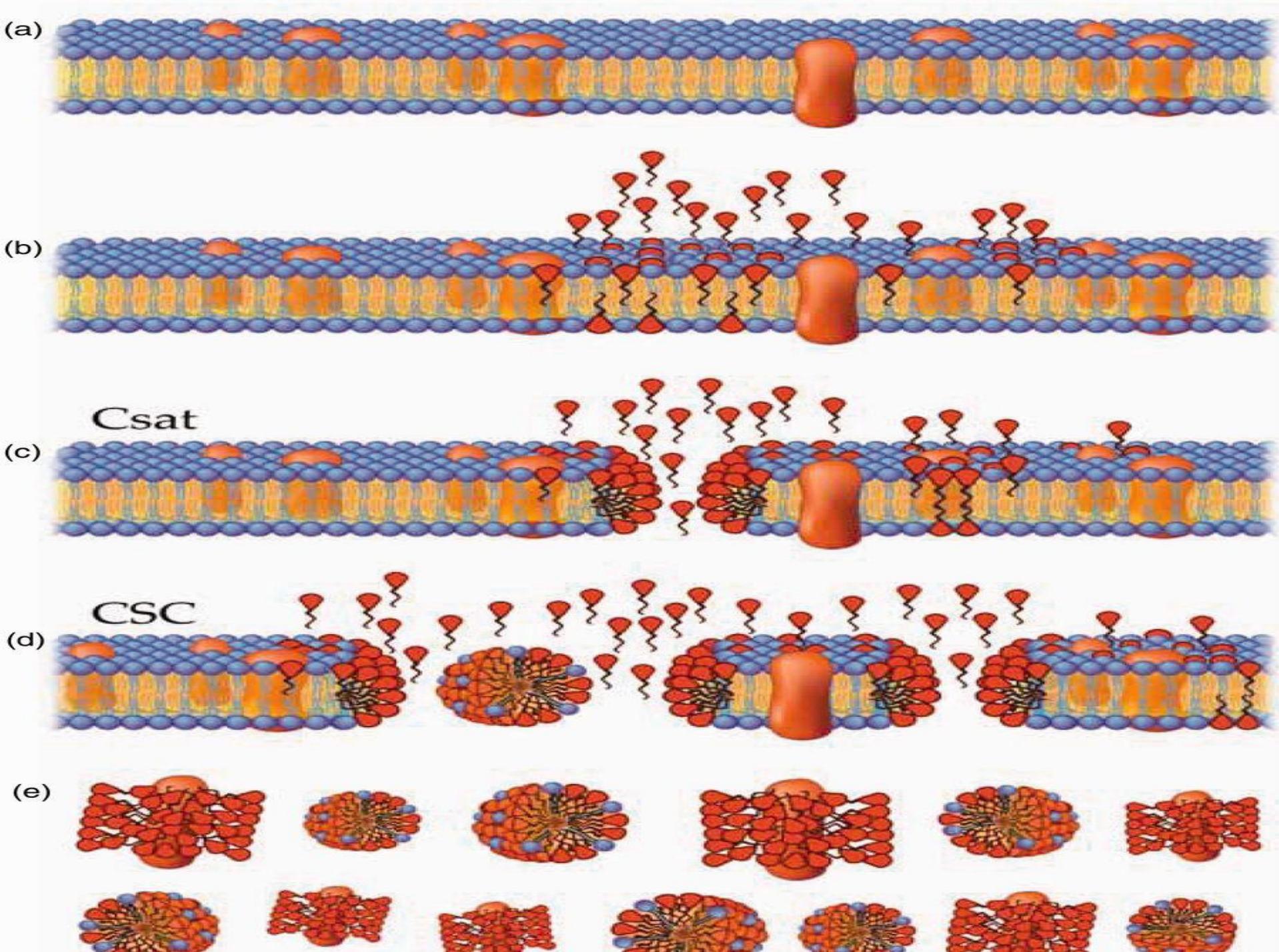
Типичными представителями амфифильных ксенобиотиков являются поверхностно-активные вещества (ПАВ). По характеру диссоциации все ПАВ делятся на:

- анионные, функциональные группы, молекулы которых в результате ионизации в растворе образуют отрицательно заряженные ионы, обуславливающие поверхностную активность;
- катионные, функциональные группы молекул которых в результате ионизации в растворе образуют положительно заряженные ионы, обуславливающие поверхностную активность;
- неионогенные, практически не образующие в водном растворе ионов;
- амфолитные ПАВ, образующие в водном растворе в зависимости от условий (рН

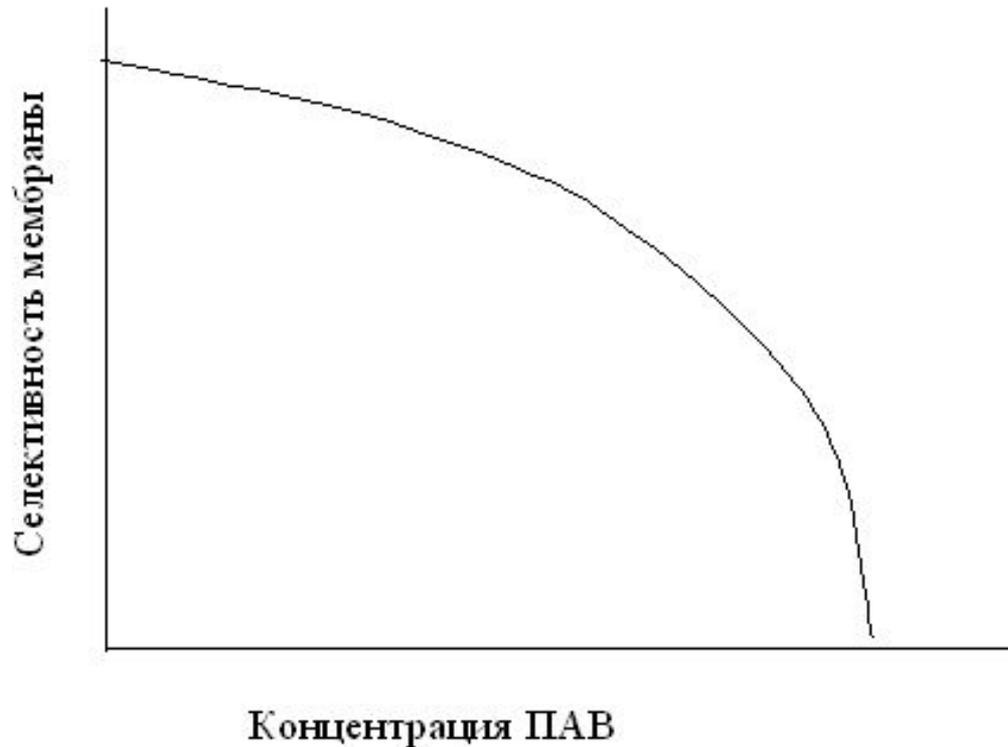


При обработке клеток поэтапно увеличивающейся концентрацией детергента ПАВ выявлены четыре различные стадии: связывание детергента с мембраной, лизис, диссоциация мембраны на смесь комплексов «липид – детергент», «протеин – липид – детергент» и высвобождение из комплексов чистых белков. Эти стадии могут быть описаны следующим образом:

- 1) при низких концентрациях молекулы детергента связываются с мембранами, вероятно, посредством внедрения во внешнюю фазу липидного бислоя без существенного изменения его структуры;
- 2) при повышении концентрации мономеров до определенной величины количество молекул детергента становится достаточным для дестабилизации мембраны. ПАВ, встраиваясь в мембрану, могут образовывать поры, размеры и физико-химические свойства которых зависят от типа и концентрации детергента в растворе. В этих случаях ПАВ действуют подобно клину, который разрушает естественную ориентацию липидных бислоев в мембране;
- 3) при еще больших концентрациях вся мембрана перемешивается с молекулами детергента, что приводит к фазовому переходу – мембрана распадается на смесь мицелл, содержащих комплексы «детергент – липид» или «детергент – липид – протеин»;
- 4) при последующем увеличении концентрации ПАВ отношение «липид – белок» уменьшается до тех пор, пока не происходит полное разделение фракций белков и липидов.



Пока концентрации ПАВ относительно малы, большая часть связывающихся с мембраной молекул «разрыхляет» удаленные друг от друга участки мембраны и каждая из них действует как бы независимо. Поэтому наступающее снижение селективности примерно пропорционально числу связанных молекул и является суммой отдельных вкладов каждой из них. Но по мере роста концентрации ПАВ молекулы располагаются все плотнее, так что присутствие одной из них усиливает разрушающий эффект другой, образуя большие скопления молекул ПАВ, приводящие в конечном счете к появлению пор и резкому снижению селективности мемб



Изменение селективности клеточной мембраны с ростом концентрации ПАВ в среде

# Рецепция ксенобиотиков

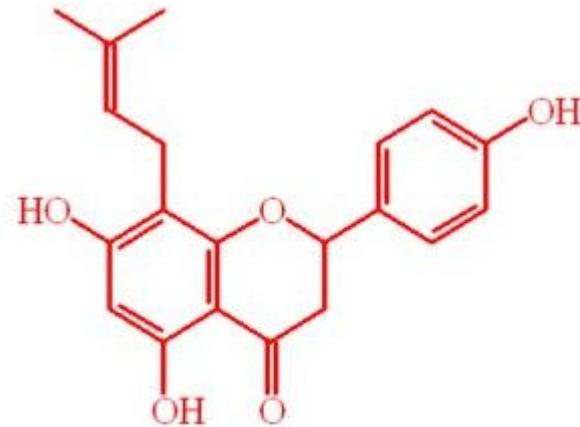
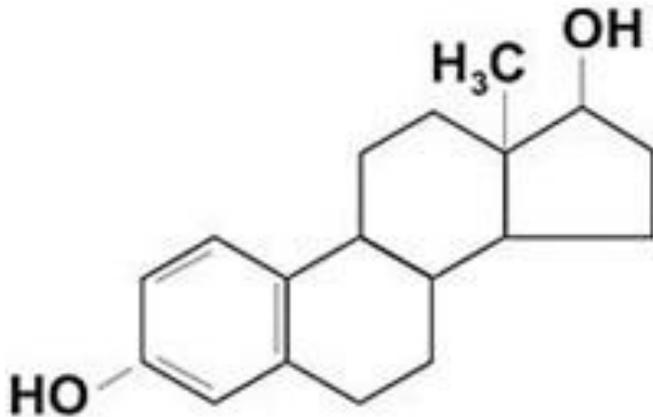
Биологически активные соединения обычно подразделяют на **агонисты** – вещества, связывающиеся с рецепторами и индуцирующие биологический ответ, и **антагонисты** – соединения, препятствующие взаимодействию агониста и не вызывающие или ослабляющие биологическую реакцию.

Следует отметить, что ксенобиотик – чужеродное организму вещество. Поэтому, строго говоря, чаще всего ксенобиотик взаимодействует с неспецифическими местами связывания на мембране или выполняет роль антагониста.



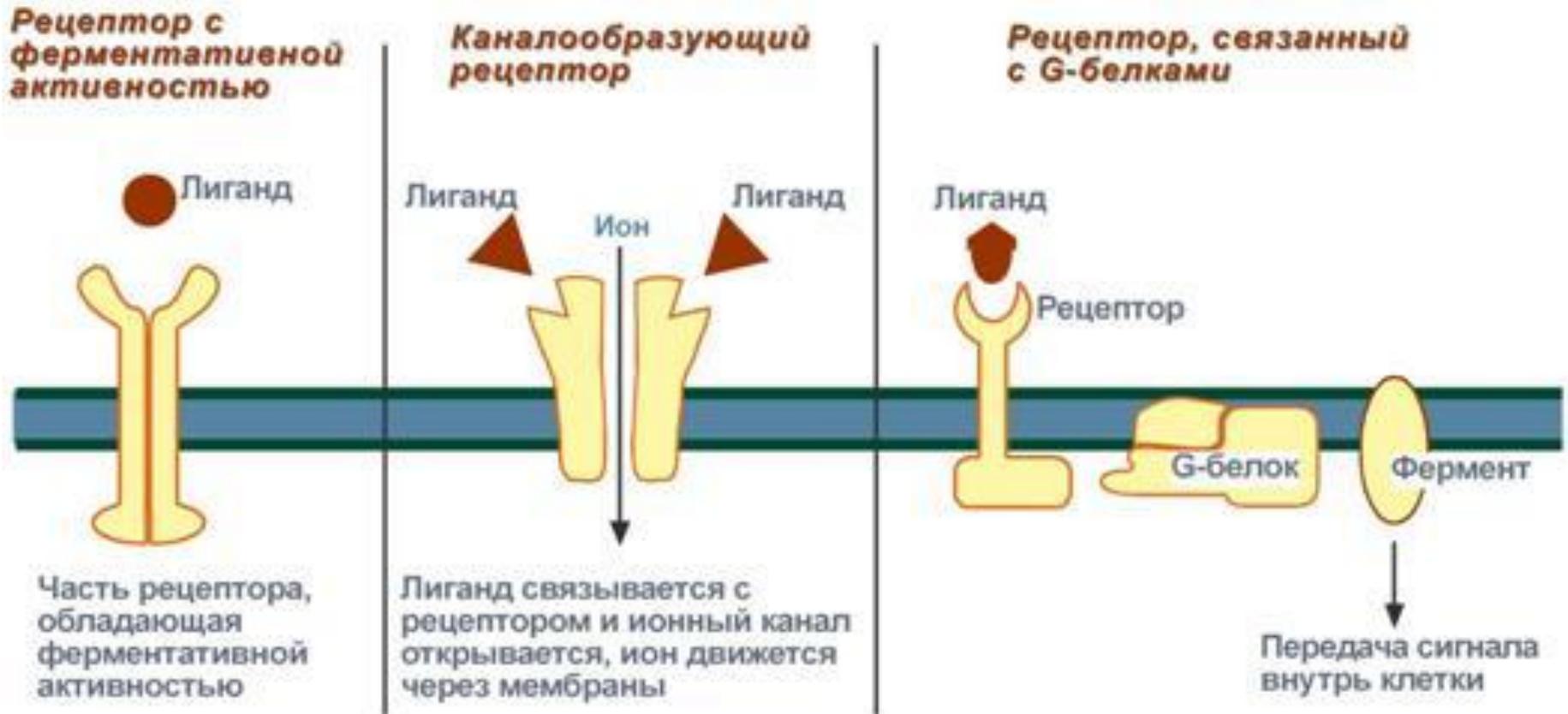
Яд кураре — антагонист ацетилхолина — обездвиживает. Синтетические аналоги используются для обездвиживания во время операций.

Не исключено, что среди большого количества ксенобиотиков имеются все же вещества, специфически связывающиеся с мембраной, или с рецептором. Действительно, многие антропогенные загрязнители дают гонадо- и эмбриотоксический эффект, связанный с наличием у них гормоноподобных свойств. Поэтому они получили название «гормоноподобные ксенобиотики» (ГПК), или «гормоны внешней среды». Гормоноподобная их активность, как правило, значительно ниже активности эндогенных гормонов. Гормоноподобное действие этих ксенобиотиков связано с их структурным сходством, например с половыми стероидами животных. Общими для тех и других оказались основа в виде ароматических углеводородов и наличие, как правило, гидроксильных групп, т. е. принадлежность их к фенолам. Это можно проиллюстрировать сравнением структур эстрадиола и синтетического аналога диэтилстильбэстрола (ДЭС).



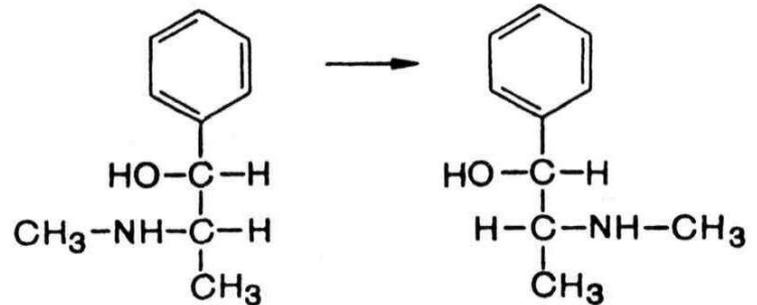
8-Prenylnaringenin

На поверхности плазматических мембран разных клеток число рецепторов варьирует. Так, на поверхности одной клетки печени имеется 250 000 рецепторов инсулина, тогда как на поверхности клеток щитовидной железы их число не превышает 500.



К основным критериям, по которым можно судить о наличии рецепторов относят следующие:

1. во-первых, высокое сродство, характеризующееся тем, что агент действует при низкой концентрации ( $10^{-9}$  М и ниже);
2. во-вторых, кривая, описывающая процесс взаимодействия эффектора с местами связывания на мембране от концентрации, должна выходить на плато, поскольку количество рецепторов (мест связывания) ограничено;
3. в-третьих, различная биологическая активность пар оптических изомеров (стереоспецифичность) (например, право- и левовращающиеся формы атропина, морфина и адреналина сильно отличаются друг от друга);

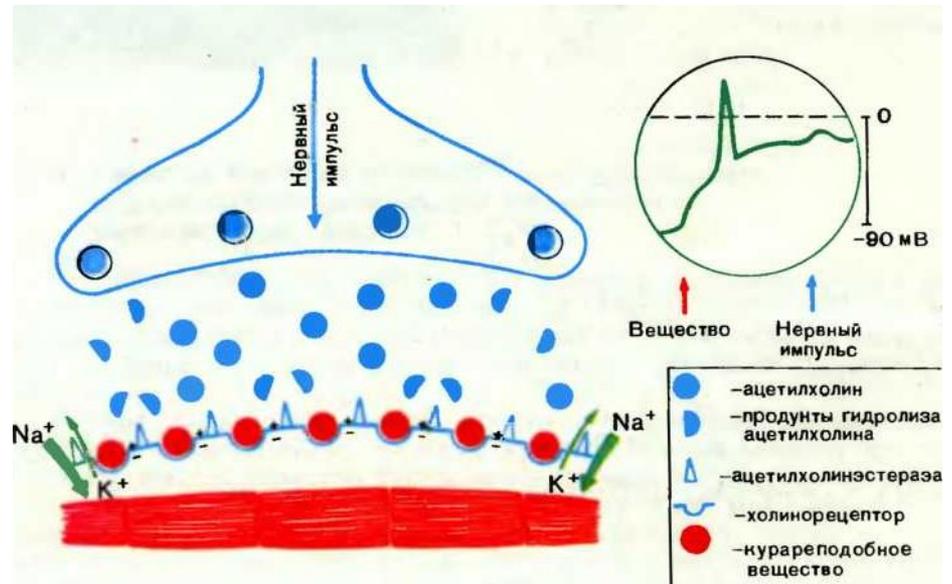
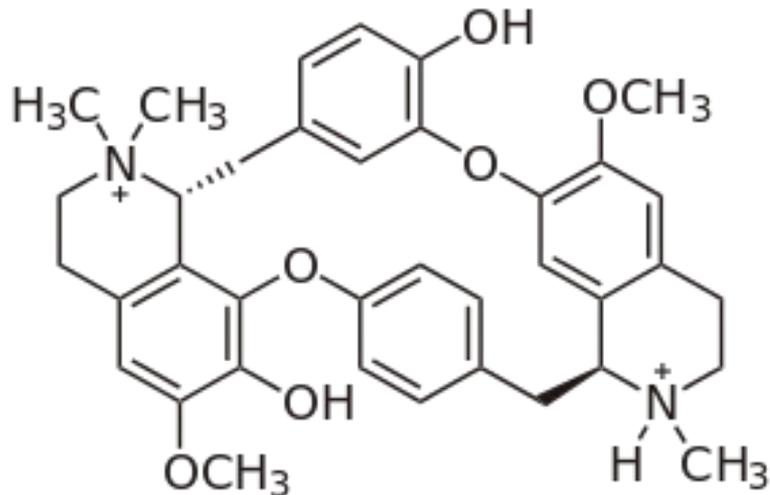


L-Эфедрин

D-Псевдоэфедрин

4. в-четвертых, тканевая специфичность биологического действия веществ (например, адреналин оказывает мощное действие на сердечную мышцу, но очень слабо действует на поперечно-

Следует отметить, что взаимодействие возможно только при строгом соответствии пространственных и зарядовых геометрий. Необходимо учитывать и то, что связывание эффектора с рецептором должно быть обратимым. Так, одна и та же химическая группа в зависимости от своего химического окружения может обуславливать действие как агониста, так и антагониста; как пример можно привести ацетилхолин и тубокурарин. Эти соединения действуют на один и тот же рецептор, но меньшая молекула (ацетилхолин) точно соответствует участку связывания и активирует рецептор; большая молекула (тубокурарин) перекрывает рецептор и оказывает блокирующее действие.



# Типы мембранотропности ксенобиотиков

Выделяют следующие типы мембранотропности ксенобиотиков:

1. *Мембранная рецепция.* Она может считаться доказанной, если установлено, что вещество не проникает внутрь клетки, избирательно накапливается в мембранах или специфически связывается, а также если эффекты отсутствуют в бесклеточных системах, по крайней мере в таких, которые не содержат мембранной фракции. Во всех этих случаях можно говорить о прямой (непосредственной) мембранотропности.
2. *Стимуляция или угнетение биосинтетических процессов, протекающих в мембранах.* Под этим подразумевается изменение активности мембранных ферментов, скорости синтеза мембранных белков, липидов и т. д. Первичность или опосредованность эффекта оценивается в каждом случае отдельно.
3. *Изменения под влиянием ксенобиотиков барьерно-транспортных свойств мембраны.* Мембранотропность такого рода может быть прямой и опосредованной.
4. *Функциональное взаимодействие с веществами, действие которых на уровне мембран можно считать установленным.* Экспериментально выявляется стимуляция или угнетение под влиянием ксенобиотиков ряда гормональных веществ, природных соединений, а также аналогичное

# Влияние ксенобиотиков на физико-химические свойства цитоплазмы, транспортные функции биологической мембраны и обмен веществ

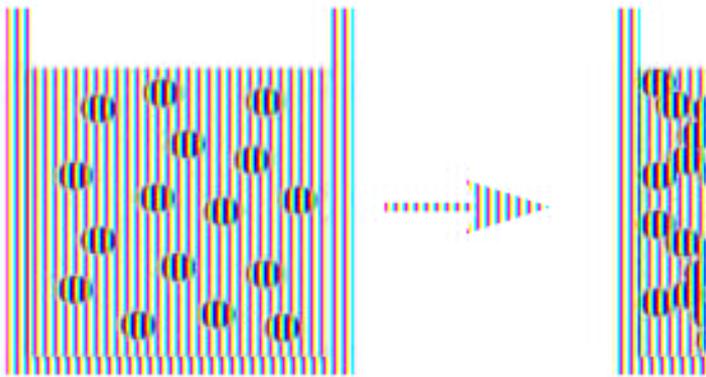
**Вязкость.** Цитоплазма, основу которой составляют глобулярные белки, способна к обратимым глобулярно-фибрилярным изменениям.

Основное вещество цитоплазмы – цитозоль, заполняющая пространство между клеточными органеллами. Цитозоль содержит систему микрофиламентов. Крупные молекулы – белки и в меньшей мере РНК – образуют коллоидные растворы. Коллоидный раствор может быть золем (невязким) или гелем (вязким). Внешние слои цитоплазмы по своей конституции ближе к гелям, например эктоплазма амебы.

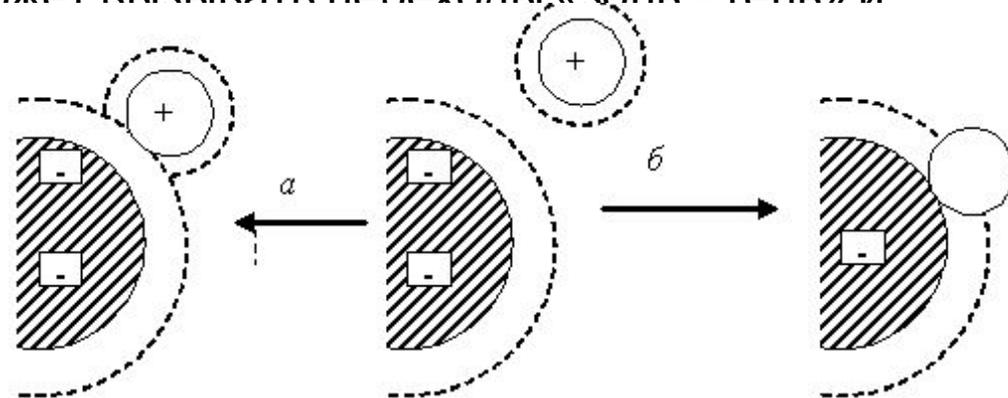
Взаимодействие гидратированных ионов ксенобиотиков с заряженными

и может вызывать переходы «золь – гель» и

с



Sol



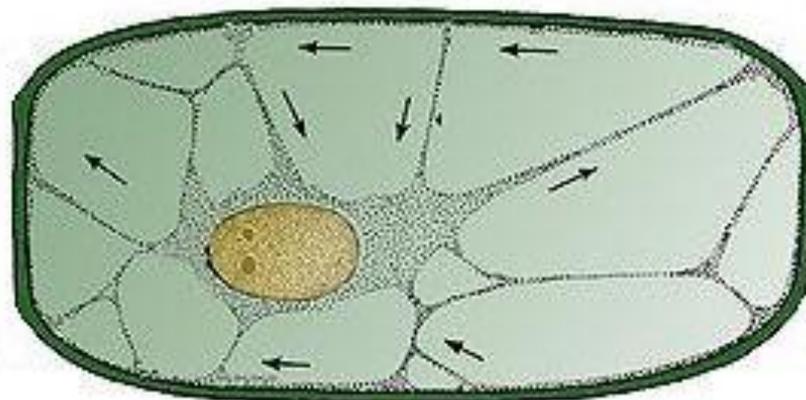
Схематическое изображение действия гидратированного катиона (+) на гидратацию коллоидной молекулы белка (-):  
 $\alpha$  – гидратирующее действие (золь);  $\beta$  – дегидратирующее действие (гель)

*Движение цитоплазмы.* Движение цитоплазмы в животных и растительных клетках довольно распространенное явление, которое играет важную роль в осуществлении обмена и распределении веществ внутри клетки, а также характеризует уровень жизнедеятельности клетки.

Движение цитоплазмы (циклоз) наиболее отчетливо выражено в амeboидных и растительных клетках, но его можно наблюдать и у простейших, в плазмодии миксомицетов, в некоторых клетках высших животных, особенно в тканевых культурах. Впервые циклоз в клетках растений был описан 200 лет назад исследователем А. Корти, с тех пор накопился большой экспериментальный материал об этом инте



**Движение цитоплазмы клеток**



Скорости движения цитоплазмы у разных объектов различаются в широких пределах, от едва обнаруживаемой до значительной

### **Скорости движения цитоплазмы в клетках разных организмов**

Объект	Скорость, мкм/с	Температура, °С
Плазмодий миксомицета	1350	28
Гифы ризопуса	55	28
Междоузлие хары	42	20
Лист элодеи канадской	10	20
Эпидермис лука репчатого	4	20
Корневой волосок овса посевного	5,4	20
Пыльцевая трубка бобов конских	2,9	20
Ризоид нителлы	21	23
Междоузлие нителлы	78	28

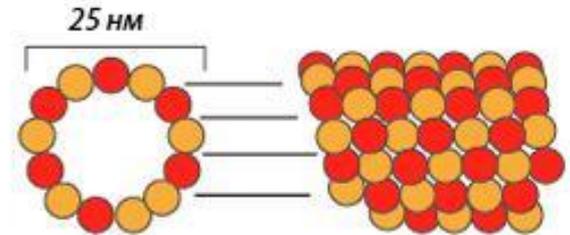
Некоторые авторы полагают, что течение цитоплазмы в какой-то мере может быть обусловлено сокращением микротрубочек – широко распространенных цитоплазматических структур. В состав микротрубочек входит белок тубулин, обладающий АТФ-азной активностью. Такие микротрубочки обнаружены и в растительных клетках там, где наблюдается интенсивное движение цитоплазмы, около сократительных вакуолей инфузорий и рядом с цитоплазматическими пульсирующими тельцами. Много микротрубочек имеется и в клетках гладких м

связывание GTP и медленный гидролиз

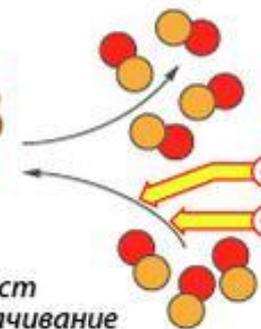
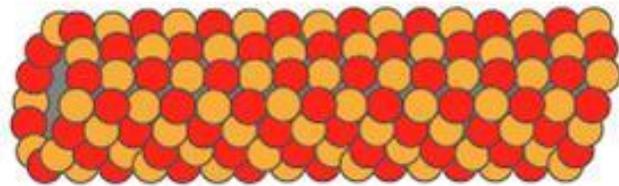


протофиламент

тубулин гетеродимер,  
53 и 55 кДа



микротрубочки цилиндрический полимер



растительные  
алкалоиды:  
винбластин,  
винкристин,  
колхицин,  
таксол

⊖-конец: стабилизация путем  
связывания с центросомой

⊕-конец: рост  
или цкорачивание

Заметное влияние на скорость движения цитоплазмы оказывают ксенобиотики, подавляющие обмен веществ у живых организмов

**Влияние химических соединений на циклоз  
в клетках харовых водорослей**

Соединение	Концентрация μ	Действие на циклоз	Характер действия на клетку
Парахлор-мерку- рилобензоат	$10^{-4}$ $10^{-3}$	подавляет подавляет	реагирует с SH-группами реагирует с SH-группами
Hg(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CN <sup>-</sup>	$10^{-3}$ $10^{-3}$	подавляет нет эффекта	реагирует с SH-группами ингибирует поглощение O <sub>2</sub> на 60 %
N <sub>3</sub>	$10^{-2}$	подавляет	разобщает транспорт электронов
Цитохалозин В	$2 \cdot 10^{-6}$ $10^{-4}$	подавляет подавляет	вызывает разборку микрофилломентов

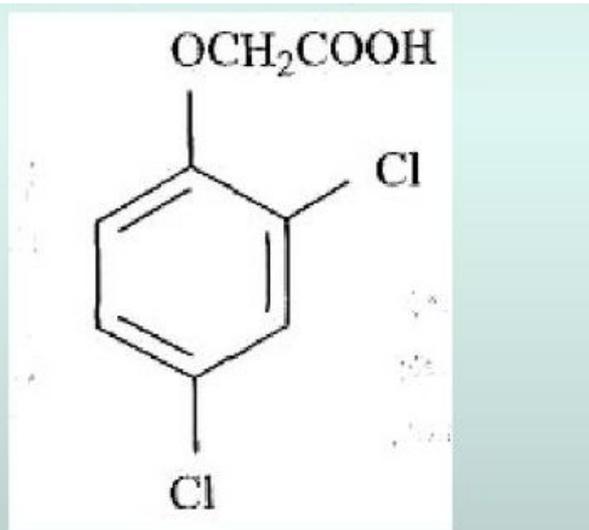
**Проницаемость мембран.** Биологическая способность ксенобиотиков определяется их способностью взаимодействовать с клеточной мембраной и, следовательно, изменять ее транспортно-барьерные свойства, в частности проницаемость для ионов и органических субстратов. Например, механизм действия многих антибиотиков связан с их влиянием на проницаемость бакте

**Влияние некоторых ксенобиотиков на транспортно-барьерные свойства мембран**

Ксенобиотик	Оказываемый эффект	Предполагаемый механизм действия
Хлорпромазин, этанол	Уменьшают проницаемость эритроцитарной мембраны для натрия	Влияют на физическое состояние мембран («уплотнение» мембран)
Парахлормеркурибенозоат, танин	Уменьшают проницаемость эритроцитарной мембраны для воды, мочевины, глицерина и др.	Уменьшают размер гидрофильных пор в мембране
Флоридзин	Ингибирует перенос глюкозы в разных клетках	Блокирует переносчик
Оубанин	Ингибирует аккумуляцию аминов в нервных клетках	Блокирует АТФазу – источник активного переноса
Динитрофенол	Ингибирует активный перенос лактозы в <i>E. coli</i>	Снижает электрохим. градиент $H^+$ – источник энергии для активного переноса
Циклогексамид	Ингибирует перенос аминокислот и сахаров в клетки эпителия кишечника	Ингибирует биосинтез белков, участвующих в транспорте

*Обмен веществ и регуляторные процессы.* Метаболические процессы могут быть нарушены под действием ксенобиотиков. Чужеродные вещества, реагируя с гормонами и другими регуляторными системами, вызывают различного рода неконтролируемые превращения.

В регуляторных процессах роста и развития растений клетки подвергаются влиянию «ауксинподобных» гербицидов, в частности дихлорфеноксиуксусной кислоты (2,4-Д), которая селективно блокирует рост растений. В малых концентрациях 2,4-Д обладает свойствами природного гормона ИУК. При попадании в клетку повышенных концентраций нарушается нормальный рост, развитие клеток и, в конечном итоге, их гибель, т. е. 2,4-Д проявляет свойства гербицидов. Причиной гибели клеток являются нарушения метаб



Препарат 2,4 = Д  
(2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота; аквалин)

## Совместное действие ксенобиотиков

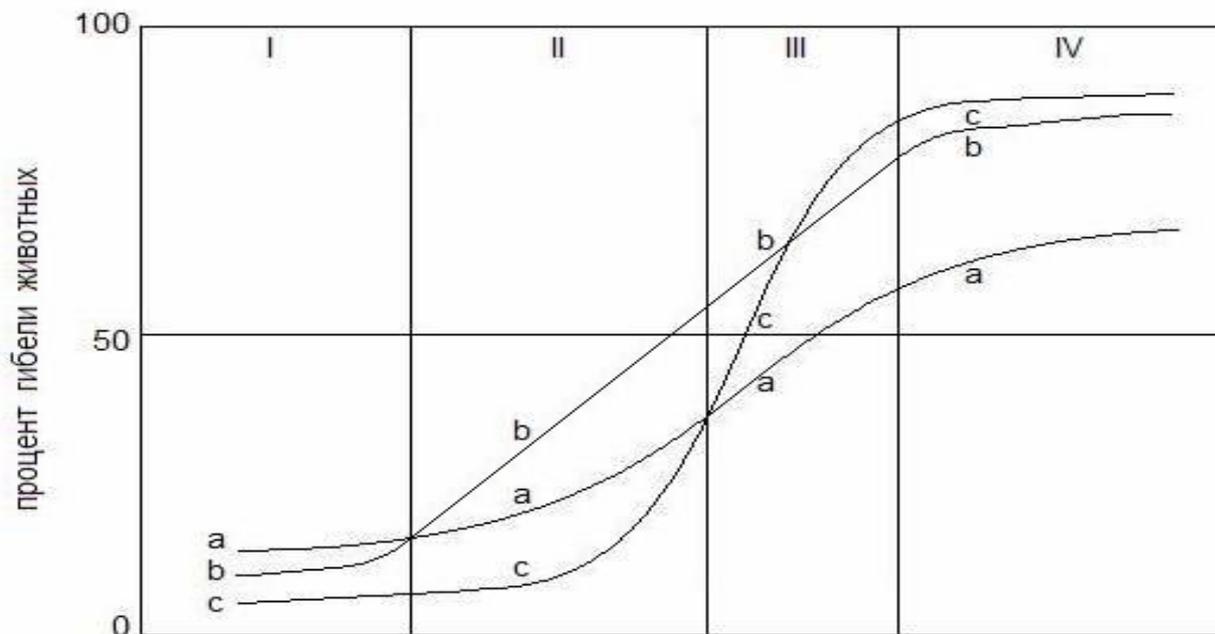
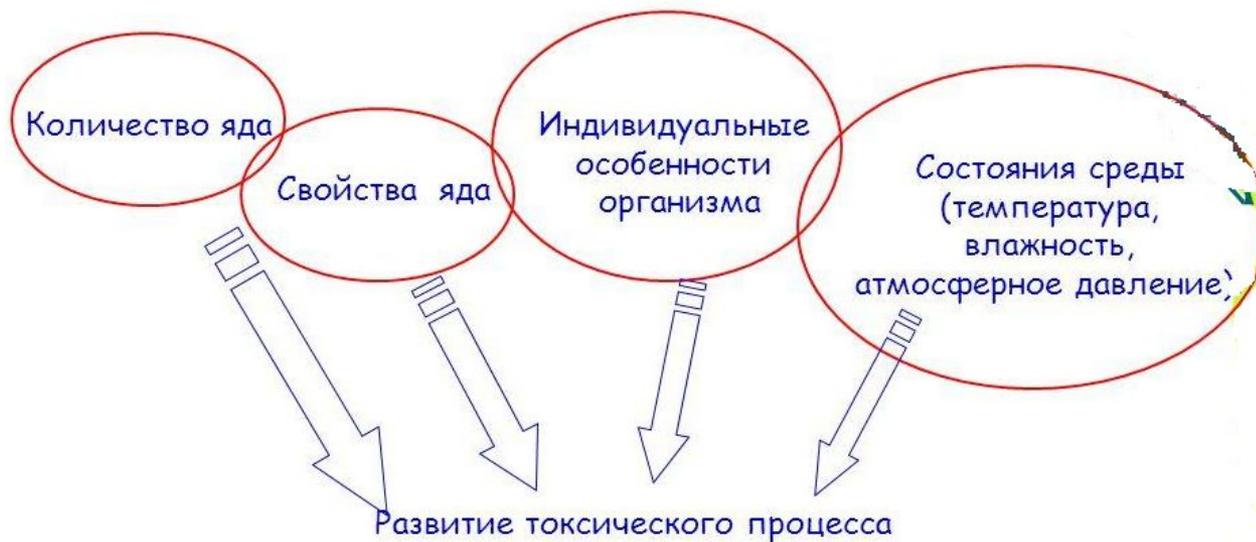
### *Комбинированное действие вредных веществ:*

одновременное или последовательное действие на организм нескольких ядов при одном и том же пути поступления.

### *Комплексное действие вредных веществ:*

яды поступают в организм одновременно, но разными путями

Сочетанное действие вредных веществ: одновременное воздействие нескольких химических и физических факторов.



Кривая "доза - эффект"

Кривые «доза – эффект» для веществ

**Аддитивность (суммация):** суммарный эффект равен сумме эффектов действующих компонентов.

**Синергизм (потенцирование):** усиление эффекта. Компоненты смеси действуют при этом так, что одно вещество усиливает действие другого.

**Антагонистическое действие:** эффект комбинированного действия менее ожидаемого. Компоненты смеси действуют так, что одно вещество ослабляет действие другого

$$\frac{c_1 K_1}{ПДК_1} + \frac{c_2 K_2}{ПДК_2} + \dots + \frac{c_n K_n}{ПДК_n} \leq 1$$

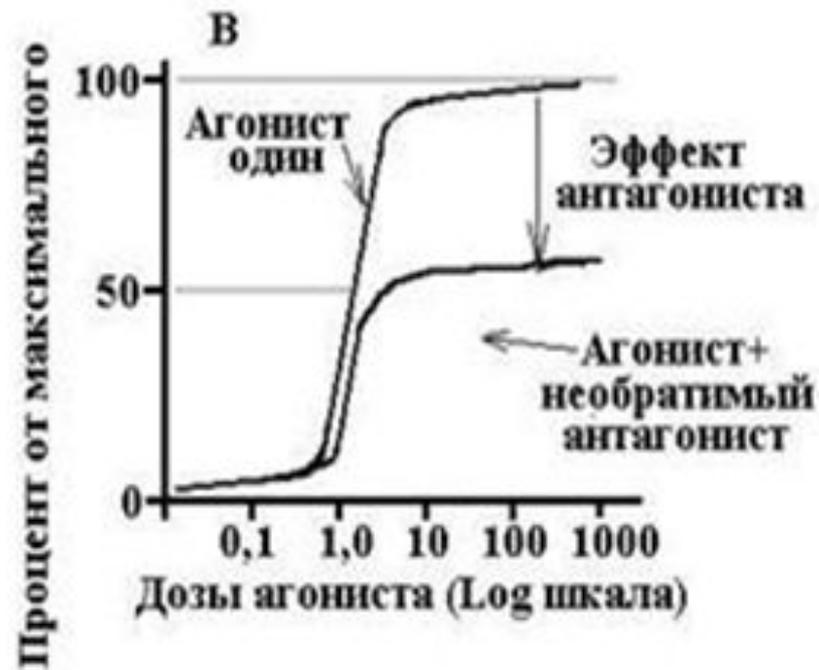
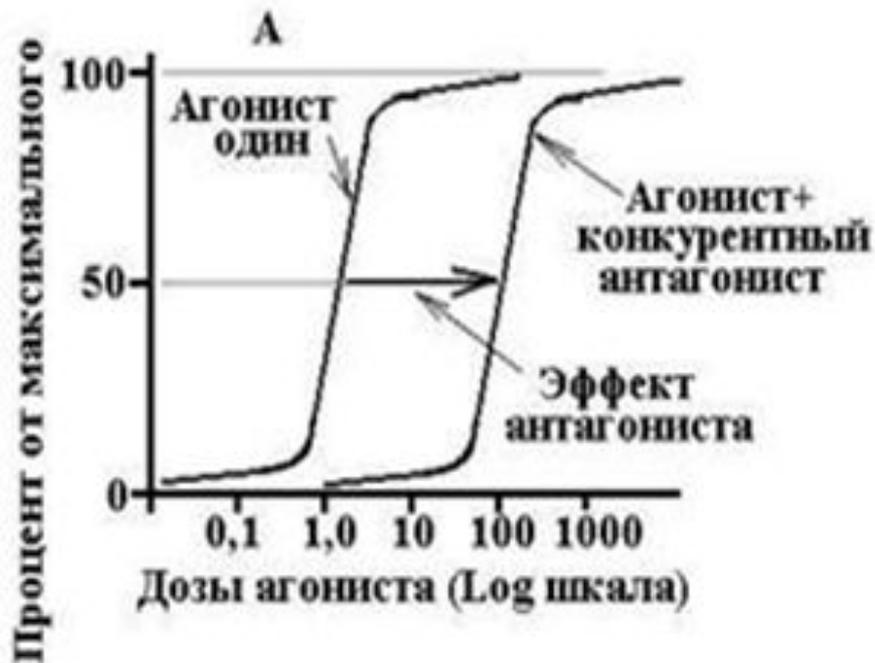
$K > 1$  при потенцировании (синергизме),  
 $K < 1$  при антагонизме.

*Антагонизм бывает двух видов: **токсикометрический (прямой)** и **физиологический (непрямой)***

*Токсикометрический антагонизм может быть конкурентным и неконкурентным.*

**Конкурентный антагонизм** проявляется обычно в тех случаях, когда антагонист взаимодействует с теми же сайтами, что и агонист, но в отличие от последнего антагонист не вызывает биологической реакции.

**Неконкурентный антагонизм** реализуется по механизму, аналогичному аллостерическим эффектам при ферментативном катализе. Взаимодействие неконкурентного антагониста с собственными рецепторами не приводит к независимому биологическому эффекту, а снижает эффект при образовании комплекса агонист-рецептор.

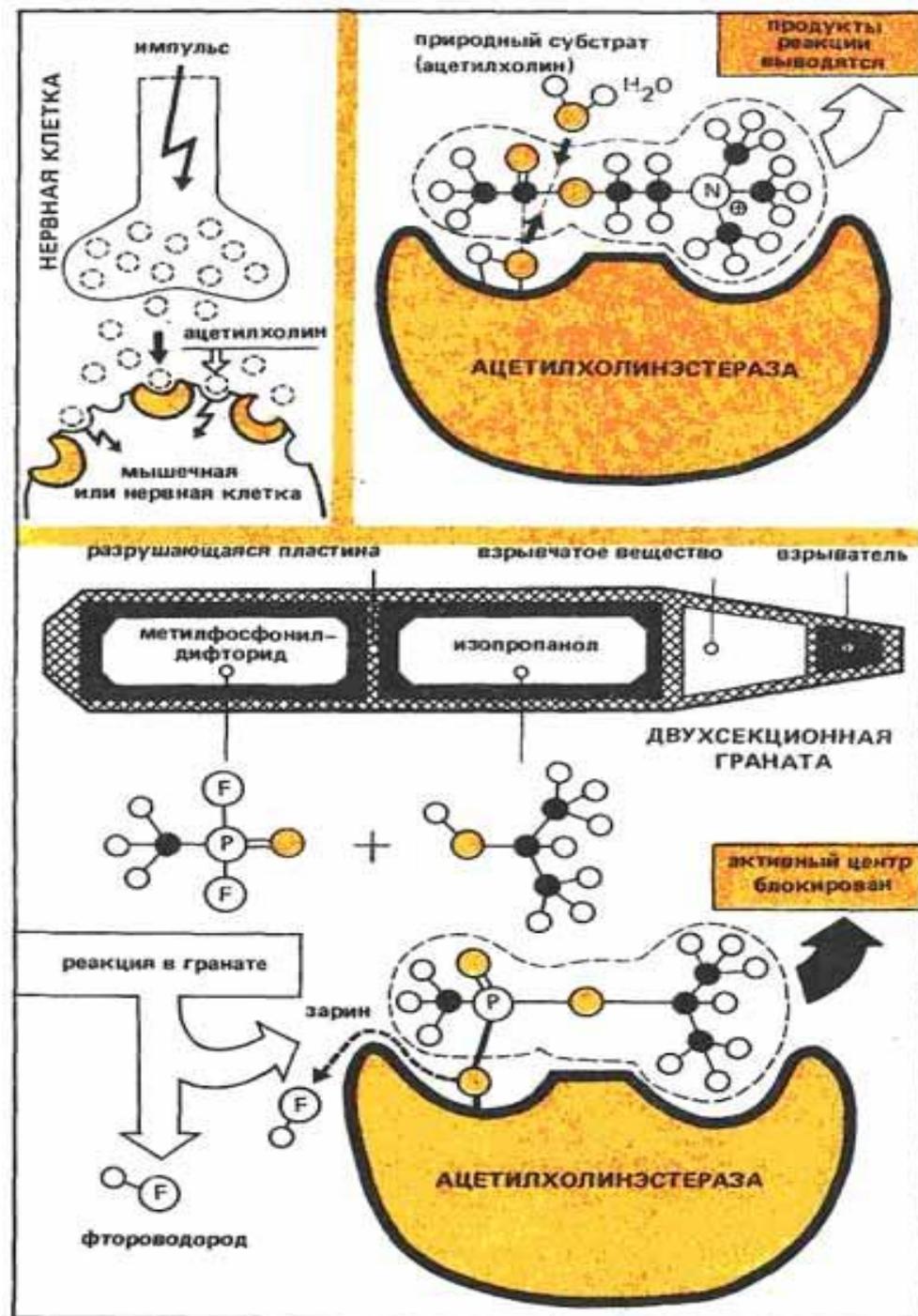


### **Виды антагонизма.**

*А – конкурентный антагонист смещает кривую «доза-эффект» вправо, т. е. снижает чувствительность ткани к агонисту, не изменяя его эффект. В – неконкурентный антагонист снижает величину ответа ткани (эффект), но не влияет на ее чувствительность к агонисту.*

**Физиологический (непрямой) антагонизм** – антагонизм, связанный с влиянием 2 лекарственных веществ на различные рецепторы (мишени) в тканях, что приводит к взаимному ослаблению их эффекта. Например, физиологический антагонизм наблюдается между инсулином и адреналином. Инсулин активирует инсулиновые рецепторы в результате чего увеличивается транспорт глюкозы в клетку и уровень гликемии понижается. Адреналин активирует  $\beta_2$ -адренорецепторы печени, скелетных мышц и стимулирует распад гликогена, что в итоге приводит к повышению уровня глюкозы. Данный вид антагонизма часто используется при оказании неотложной помощи пациентам с передозировкой инсулина, которая привела к гипогликемической коме.

Синергизм при совместном действии ксенобиотиков



# Сочетанное действие ксенобиотиков

**Температурный фактор.** При одновременном воздействии вредных веществ и высокой температуры возможно усиление токсического эффекта. Учащение дыхания и усиление кровообращения ведут к увеличению поступления ядов в организм через органы дыхания. Расширение сосудов кожи и слизистых повышает скорость всасывания токсических веществ через кожу и дыхательные пути.

**Высокая температура воздуха** увеличивает летучесть ядов и повышает их концентрации в воздухе (наркотики, пары бензина, ртути, оксиды азота, углерода, хлорофос). В производстве нитро - и аминопроизводных бензола и его гомологов отравления чаще происходят в жаркий период года. Понижение температуры в большинстве случаев ведет также к усилению токсического эффекта. Так, при пониженной температуре воздуха, бензола и др.



**Повышенная влажность воздуха.** Может увеличиваться опасность отравлений, в особенности раздражающими газами. Причина, по-видимому, в усилении процессов гидролиза, повышении задержания ядов на поверхности кожи и слизистых оболочек, изменении агрегатного состояния ядов. Растворение газов и образование мельчайших капелек кислот и щелочей способствуют

В



**Барометрическое давление.** Возрастание токсического эффекта зарегистрировано как при повышенном, так и при пониженном давлении. При повышенном давлении возрастание токсического действия происходит вследствие усиленного поступления яда, обусловленного ростом парциального давления газов и паров в альвеолярном воздухе и ускоренным переходом их в кровь, а также вследствие изменения многих физиологических функций, в первую очередь дыхания, кровообращения, состояния ЦНС и анализаторов. При пониженном давлении первая причина отсутствует, но усиливается влияние второй. Например, при давлении до 500-600 мм.рт.ст. токсическое действие оксида углерода возрастает в результате того, что влияние яда усиливает отрицательные последствия гипоксии и гиперкапнии.

**Шум и вибрация.** Производственный шум может усиливать токсический эффект. Это доказано для оксида углерода, стирола, алкилнитрила, крекинг-газа, нефтяных газов, аэрозоля борной кислоты. По сравнению с воздействием чистых ядов токсический эффект усиливается в сочетании с вибрацией таких вредных веществ, как монооксид углерода, пыль кобальта, кремниевые пыли, дихлорэтан, эпоксидные смолы.

**Лучистая энергия.** Ультрафиолетовое облучение может понижать чувствительность белых мышей к этиловому спирту вследствие усиления окислительных процессов в организме и более быстрого обезвреживания яда. Известно об уменьшении токсического эффекта оксида углерода при ультрафиолетовом облучении. Причина - ускорение диссоциации карбоксигемоглобина и более быстрое выведение оксида углерода из организма.

**Физическая нагрузка** активизирует основные вегетативные системы жизнеобеспечения - дыхание и кровоснабжение, усиливает активность нервноэндокринной системы, а также многие ферментативные процессы. Увеличение легочной вентиляции приводит к возрастанию общей дозы вредных веществ, проникающих в организм через дыхательные пути, увеличивается опасность отравления наркотиками, раздражающими парами и газами, токсическими пылями. Увеличение скорости кровотока и минутного объема сердца способствует более быстрому распределению яда в организме. Повышение функциональной активности печени, желез внутренней секреции, нервной системы и увеличение кровоснабжения в интенсивно работающих органах может сделать их более "доступными" действию яда.

**Интермиттирующее воздействие токсинов** - перемежающееся или прерывистое, обозначает действие концентраций вредного вещества, колеблющихся во времени. На производстве, как правило, не бывает постоянных концентраций вредных веществ в воздухе рабочей зоны в течение всего рабочего дня. Концентрации либо постепенно увеличиваются, снижаясь за обеденный перерыв и вновь увеличиваясь к концу рабочего дня, либо оказываются колеблющимися в зависимости от хода технологических процессов. Из физиологии известно, что максимальный эффект наблюдается в начале и в конце воздействия раздражителя.

Например, прерывистая затравка парами хлороформа вызывает более существенные сдвиги безусловного двигательного рефлекса, чем вдыхание воздуха с постоянной концентрацией этого яда. Этанол не обнаруживает четких

Любимый слайд  
студентов