**Тема 2: Физиологические основы микроэлементологии**

**Инструкция к самостоятельной работе студентов в рамках дистанционного обучения**

1. Изучите теоретический материал по теме занятия, обратив внимание на основные понятия темы, используя рекомендуемую для изучения литературу.
2. Оформите практическую часть занятия (решение ситуационных задач). Прикрепите в ИС выполненные задания в **ОДНОМ** файле формата Word, в который необходимо вставить фотографию (Функция: Вставка рисунок) Вашей тетради с выполненным заданием. Файл с обозначением ФИО, курса и группы прикрепите в ИС в день прохождения занятия **по Вашему расписанию**. Каждое занятие оформляется отдельным файлом.

Преподаватель: Кудусова Луиза Халимовна

**Теоретические вопросы для самостоятельного изучения:**

1. Действие микроэлементов на организм. Биологические реакции организма. Понятие доза «бездействия микроэлемента».
2. Механизм токсического процесса. Факторы, определяющие степень токсического действия ядов.
3. Особенности метаболизма микроэлементов в организме: пути поступления, трансформации и выведения. Летальный синтез. Функциональная и материальная кумуляция.
4. Абсорбция микроэлементов в желудочно-кишечном тракте. Анатомо-физиологические особенности органов пищеварения и их роль в процессе трансформации, обезвреживания и выведения токсикантов.
5. Микроэлементы и органы дыхания. Анатомо-физиологические особенности дыхательной системы, определяющие поступление микроэлементов в организм. Защитные механизмы органов дыхания.
6. Анатомо-физиологические особенности кожи, определяющие поступление микроэлементов в организм. Защитные механизмы кожных покровов и слизистых оболочек.
7. Пути превращения ксенобиотиков в организме человека. Системы обезвреживания токсикантов в организме. Биометилирование.
8. Комбинированное, комплексное, сочетанное действие токсикантов.
9. Отдаленные последствия действия токсикантов.

**Основные понятия темы**

1. Биологические реакции организма: нормальные процессы обмена веществ – количественные изменения (в пределах регуляции) – эндемические изменения тканевого обмена – эндемические болезни – морфологические изменения – уродства.

Существуют различные "зоны действия" микроэлементов: биотическая, фармакотоксическая и переходная между ними - зона бездействия. А.И.Beнчикoв объясняет зону бездействия микроэлементов наличием в организме физиологических барьеров, которые выполняют защитно-регуляторную функцию, пропускающую подпороговые концентрации микроэлементов (биотические) и до некоторого предела задерживающие микроэлементы при повышении их концентрации выше определенного уровня, естественного для данного состояния организма. При значительном увеличении количества микроэлементов защитная функция барьеров преодолевается и наступает фармакотоксикологическое действие. «Зона бездействия микроэлементов» - наличие защитно-регуляторной функции физиологических барьеров>>>свободно пропускают МЭ в подпороговых количествах>>>задерживают МЭ при достижении пороговых.

1. Интенсивность токсического действия химических веществ в значительной степени зависит от:
* Дозы и концентрации
* Химического состава и свойств
* Агрегатного состояния
* Пути поступления в организм
* Скорости поступления
* Пола и возраста
* Физиологического и патологического состояния организма
* Индивидуальная чувствительность
* Биоритмы и время суток
1. Для того, чтобы химическое вещество могло попасть в кровяное русло, оно должно пройти через одну или несколько полупроницаемых мембран, таких как эпителий желудочно-кишечного тракта, выстилающий эпителий дыхательных путей или эпидермис кожи. Переход химических веществ через мембраны возможен за счет трех основных механизмов: пассивной диффузии, фильтрации через мембранные поры и специальной системы переноса водорастворимых и крупных молекул через мембрану с помощью «переносчика». При заглатывании содержимое желудка и рН среды могут влиять на скорость абсорбции вещества. Среда желудочно-кишечного тракта может обусловливать трансформацию исходного вещества в другое соединение. При ингаляционном пути поступления вещество может быстро попадать в кровь, не подвергаясь резким изменениям, обусловленным средой. Кожный покров является эффективным барьером на пути абсорбции множества химических веществ, однако он не может рассматриваться как абсолютно непроницаемый. Некоторые химические вещества легко проникают через неповрежденную кожу, а малейшие ссадины на ней значительно увеличивают абсорбцию множества веществ. Основные пути выведения: органы дыхания, ЖКТ, через почки, через кожные покровы, со слюной, грудным молоком.
2. Желудочнокишечный тракт является одним из важнейших путей абсорбции чужеродных соединений. Механизм проникновения в органы пищеварения ядов, находящихся в воздухе, обусловлен их растворением в слюне и всасыванием уже в ротовой полости или в желудке и кишечнике. Возможно также поступление промышленных ядов в пищеварительный тракт с пищей и питьевой водой. Вещества могут сорбироваться в любом отделе желудочно-кишечного тракта, начиная со слизистой ротовой полости, при этом исключается влияние на них желудочного сока, ферментов и исключается процесс метаболизирования, поскольку они не переносятся портальной системой непосредственно в печень; все это способствует увеличению токсичности ядов. Из полости рта всасываются все липоидорастворимые соединения, некоторые соли, особенно цианиды, фенолы. В силу кислотности желудка слабые кислоты находятся здесь в диффундирующей, неионизированной, жирорастворимой формах, в то время как слабые основания высокоионизированы и потому, как правило, не абсорбируются. Всасывание в желудке зависит от характера его содержимого, кислотности и степени наполнения. Желудочные секреты могут значительно изменять яды, а также увеличивать их растворимость. Вследствие большой поверхности и обильного кровоснабжения наиболее интенсивно абсорбция протекает в тонком кишечнике. Усиленная перистальтика кишечника обычно тормозит процесс абсорбции в нем, кислотность желудочного сока, пищеварительные соки тонкого кишечника и обычная микрофлора желудочно-кишечного тракта могут способствовать расщеплению химических веществ с образованием новых абсорбируемых и неабсорбируемых веществ. Пища может ослаблять процесс абсорбции в результате образования неабсорбируемых комплексов или изменения рН среды, обычный пищеварительный процесс связан с повышением кровенаполнения желудочно-кишечного тракта, что также усиливает абсорбцию.
3. Поступление ядов через органы дыхания является наиболее интенсивным. Выстилающий легочный эпителий представляет собой тонкую структуру, имеющую большую поверхность (более 100 м2) и тесно соприкасающуюся с широкой сетью капилляров. Поэтому абсорбция чужеродных веществ может происходить здесь с большой скоростью. Наиболее быстро поглощаются газы и аэрозоли с малым размером частиц и высоким коэффициентом распределения в системе липиды - вода. Всасывание паров и газов происходит уже частично в верхних дыхательных путях и трахее. Частицы, осевшие на слизистой оболочке, начиная с верхних отделов и кончая бронхиолами, удаляются из легких вместе со слизью при помощи ресничек мерцательного эпителия. В альвеолах также происходит процесс самоочищения. Существенную роль в этом процессе играют альвеолярные макрофаги и лимфатическая система.
4. В условиях производства кожные покровы могут загрязняться химическими веществами различной консистенции. В связи со сложным строением (эпидермис, дерма, подкожная жировая клетчатка, большое число волосяных фолликулов и выводных протоков сальных желез) кожа представляет собой многоступенчатый защитный барьер на пути проникновения химических веществ в организм. Строение кожи дает возможность быстрого проникновения через эпидермис (липопротеиновый барьер) жирорастворимым соединениям, то есть неэлектролитам в то время как высокопористая дерма позволяет проникать в организм как жиро-, так и водорастворимым веществам. Поэтому дальнейшее проникновение веществ в кровь зависит как от степени липоидорастворимости, так и от растворимости вещества в воде. Этими свойствами в полной мере обладают углеводороды ароматического и жирного рядов, их производные, фосфорорганические, металлоорганические соединения и др. Сочетание высокой токсичности веществ с хорошей водо- и жирорастворимостью способствует значительному возрастанию опасности отравления при поступлении через кожу. Показана возможность солей некоторых металлов (медь, свинец, висмут, мышьяк, ртуть, таллий и др.) проникать через эпидермис, после того как они, соединившись с выделениями сальных желез или жирными кислотами внутри рогового слоя, становятся жирорастворимыми соединениями. Цинк и кадмий, образуя белковые комплексы, проникают через кожу.
5. Метаболизм ксенобиотиков протекает в виде двухфазного процесса:1-ая фаза – метаболистические превращения; 2-ая фаза – реакция конъюгации. Принципиально важное значение для нормального функционирования обеих фаз детоксикации имеет и соответствующий уровень эффективности антиоксидантной системы клетки, что определяется активностью антиоксидазных ферментов и уровнем низкомолекулярных антиоксидантов: токоферолов, биофлавоноидов, витамина С и др.Биохимические превращения могут быть разделены по видам реакций на четыре основные группы: окислительные, восстановительные, реакции гидролиза и реакции синтеза. Метаболические пути могут состоять как из одной, так и из нескольких реакций в любой комбинации. Как правило, завершающей реакцией такого пути является реакция присоединения, заключающаяся в присоединении полярных эндогенных функциональных групп (D-глюкуроновая и серная кислоты, глицин и т.п., что обычно повышает полярность молекулы, уменьшает ее жирорастворимость и поэтому облегчает ее выведение из организма. Таким образом, знание процессов превращения ядов в организме позволяет влиять на эти процессы с целью ускорения их обезвреживания, а также в целях диагностики интоксикации.
6. Комбинированное действие вредных веществ – это одновременное или последовательное действие на организм нескольких ядов при одном и том же пути поступления. Различают несколько видов комбинированного действия вредных веществ. 1) Аддитивное действие (суммация) - действие веществ в комбинации суммируется. Суммарный эффект смеси равен сумме эффектов действующих компонентов. 2) Cинергизм (потенцированное действие) - усиление эффекта, одно вещество усиливает действие другого, т.е. действие больше, чем суммация. 3) Антагонизм - эффект комбинированного действия менее ожидаемого при простой суммации, одно вещество ослабляет действие другого.4) Независимое действие - комбинированный эффект не отличается от изолированного действия каждого яда. Комплексное - одновременное поступление вредных веществ несколькими путями (через дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, кожные покровы). Сочетанное действие - одновременное воздействие нескольких химических и физических факторов. Воздействие токсических веществ на человека в условиях производства не может быть изолированным от влияния других неблагоприятных факторов, таких как высокая и низкая температура, повышенная или пониженная влажность, шум, вибрация, излучения.
7. Гонадотропное – проявляется нарушением сперматогенеза у мужчин и овогенеза у женщин и вызывает нарушение репродуктивной функции биологического объекта (невозможность воспроизводства). Эмбриотропное – проявляется нарушениями в развитии плода. Мутагенное – изменение наследственных свойств организма за счет нарушений ДНК. Онкогенное – развитие доброкачественных и злокачественных новообразований.

**Рекомендуемая литература:**

1. Гигиена : учебник / под ред. Г. И. Румянцева. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 608 с.

2. Гигиена с основами экологии человека: учебник / Под ред. проф. П.И. Мельниченко. — М.: ГЭОТАР–Медиа, 2010. — 752 с.

3. Пивоваров Ю. П. Гигиена и основы экологии человека : учебник для студентов мед. вузов/ Ю. П. Пивоваров, В. В. Королик, Л. С. Зиневич; под ред. Ю. П. Пивоварова. -М.: Академия, 2004. -528 с.

4. Микроэлементы и доказательная медицина: монография / В. М. Боев. - М. : Медицина, 2005. - 208 с.

5. Витамины, макро- и микроэлементы. Ребров В.Г., Громова О.А. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 960 с. [Консультант Студента].

**Практическая часть занятия.**

Входной тестовый контроль

I вариант

1. К особенностям ингаляционного пути поступления относятся все, кроме

1. Большая площадь для всасывания (около 100 м2)
2. Глубина их проникновения в дыхательные пути зависит от размера частиц
3. Седиментации крупных частиц способствуют анатомические особенности органов дыхания
4. На процесс резорбции в наибольшей степени влияют физико-химические свойства ксенобиотиков, и прежде всего их липофильность.

2. Резорбция веществ через слизистые определяется главным образом следующими факторами, кроме

1. Агрегатное состояние вещества (газ, аэрозоль, взвесь, раствор);
2. Доза и концентрация ксенобиотика;
3. Вид слизистой оболочки, ее толщина;
4. Продолжительность контакта;
5. Интенсивность кровоснабжения анатомической структуры;
6. Использованием СИЗ.

3. Поглощенная доза вещества – это

1. Доза вещества при его концентрации во внешней среде на уровне нормативов (ПДК) с учетом комбинированного и комплексного действия.
2. Количество вещества, проникшее в ткани и биологические жидкости организма (кровь, печень, кости и пр.).
3. Концентрация вещества в объектах окружающей среды, при которой количество вещества, поглощенного в организме, не превышает нормативной дозовой нагрузки.
4. Показатель кратности превышения нормативной дозовой нагрузки. Характеризует вероятность накопления вещества в организме и риск развития токсического действия.

4. К путям выведения ксенобиотиков относятся все, кроме

1. Легкие
2. Кожа
3. Почки
4. Печень
5. Железы внутренней секреции

5. Комплексное действие веществ – это

1. Одно­временное или последовательное действие на организм нескольких ядов при одном и том же пути поступления
2. Феномен суммированных эффектов
3. Одновременное или последовательное действие на организм факторов различной природы (химических, биологических, физических)
4. Вещества поступают в организм одновременно, но разными путями (через дыхательные пути с вдыхаемым воздухом, через желудок с пищей и водой, через кожные покровы).

II вариант

1. К особенностям перкутанного пути поступления относятся все, кроме

1. На процесс резорбции в наибольшей степени влияют физико-химические свойства ксенобиотиков, и прежде всего их липофильность.
2. Основная особенность поступления ксенобиотиков данным путем — их токсичность даже в низких дозах.
3. Проникновение веществ через кожу осуществляется тремя путями.
4. Глубина проникновения зависит от размера частиц.

2. Суммарная поглощенная доза – это

1. Доза вещества при его концентрации во внешней среде на уровне нормативов (ПДК) с учетом комбинированного и комплексного действия.
2. Количество вещества, проникшее в ткани и биологические жидкости организма (кровь, печень, кости и пр.).
3. Концентрация вещества в объектах окружающей среды, при которой количество вещества, поглощенного в организме, не превышает нормативной дозовой нагрузки.
4. Показатель кратности превышения нормативной дозовой нагрузки. Характеризует вероятность накопления вещества в организме и риск развития токсического действия.
5. Количество вещества, проникшее в ткани и биологические жидкости при всех путях поступления в организм (ингаляционном, водно-алиментарном и др.).

3. Комбинированное действие веществ – это

1. Одно­временное или последовательное действие на организм нескольких ядов при одном и том же пути поступления.
2. Феномен суммированных эффектов.
3. Одновременное или последовательное действие на организм факторов различной природы (химических, биологических, физических).
4. Вещества поступают в организм одновременно, но разными путями (через дыхательные пути с вдыхаемым воздухом, через желудок с пищей и водой, через кожные покровы.

4. Функциональная кумуляция – это

1. Накопление вещества в тканях
2. Суммирование эффектов действия вещества
3. Накопление в организме веществ в результате их неполнойдетоксикации и вывода, или усиление эффекта их действия.

5. К отдаленным эффектам относятся все, кроме

1. Эмбриотоксичное
2. Канцерогенное
3. Мутагенное
4. Гонадотоксичное
5. Сенсибилизирующее
6. Тератогенное

Задание: заполните пропуски и таблицы:

1. Интенсивность токсического действия химических веществ в значительной степени зависит от:

1.

2.

3.

4.

5.

6.

7.

8.

9.

2. «Зона бездействия микроэлементов» - это

3. Заполнить таблицу

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Путь поступления | Анатомо-физиологические особенности органов, определяющие поступление и трансформацию веществ | Основные защитные барьеры и механизмы | Характеристика веществ, легко адсорбирующих и проникающих посредством данного пути поступления и наоборот | Факторы внешней и внутренней среды, способствующие или угнетающие всасывание веществ |
| Ингаляционный |  |  |  |  |
| Пероральный |  |  |  |  |
| Перкутанный |  |  |  |  |

4. Заполните таблицу

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Путь выведения | Особенности данного пути выделения (анатомические, физиологические и др.) | Механизмы выведения | Характеристика веществ, преимущественно выделяющихся посредством данного пути выведения и наоборот | Факторы внешней и внутренней среды, способствующие или угнетающие выделение веществ |
| органы дыхания |  |  |  |  |
| ЖКТ |  |  |  |  |
| почки |  |  |  |  |

5. Перечислите механизмы метаболической трансформации (превращения) токсических веществ в организме:

6. Дайте определение:

* Гонадотоксичное действие
* Тератогенное действие
* Эмбриотоксичное действие
* Мутагенное действие
* Онкогенное действие

7. Приведите примеры:

* Аддитивного действия
* Синергизма
* Антагонизма
* Независимого действия
* Комплексного действия
* Сочетанного действия