

Токсикодинамик а

д.м.н. Полозова Е.В.

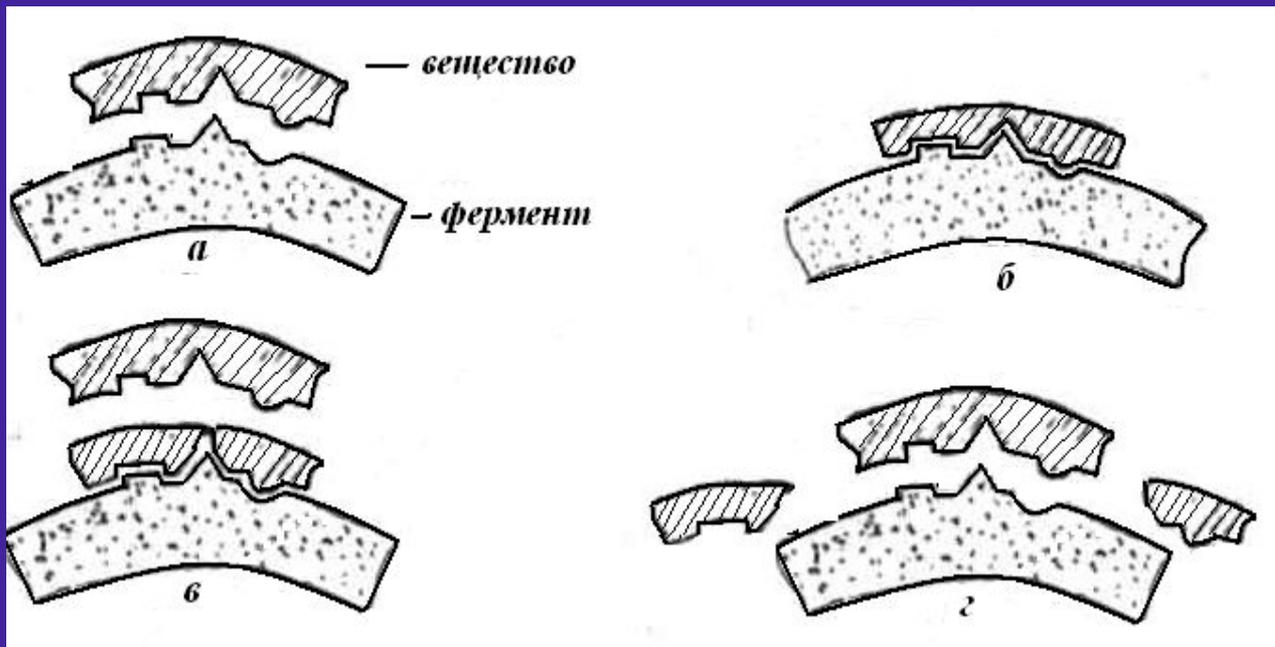
токсикологии, в рамках которого изучается и рассматривается механизм токсического действия, закономерности развития и проявления различных форм токсического процесса.

Механизм токсического действия – это взаимодействие токсиканта с организмом на молекулярном уровне, приводящее к развитию токсического процесса.

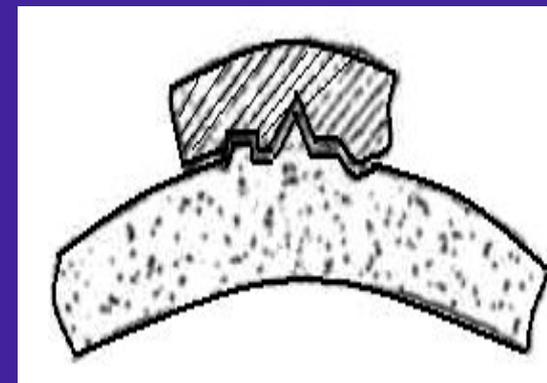
Механизмы взаимодействия токсиканта с биологическими структурами

- 2 типа взаимодействия:
 1. Физико–химическое взаимодействие
 2. Химическое взаимодействие
- Особенность физико–химического взаимодействия – *отсутствие специфичности* в действии токсиканта. Токсичность будет определяться физико-химическими свойствами вещества.

Любой структурный элемент биосистемы, с которым вступает в химическое взаимодействие токсикант, обозначают термином “рецептор” (мишень)



а - вещество и фермент удалены друг от друга; б - вещество подошло к ферменту; в - расщепление вещества на ферменте; г - остатки вещества при соответствии его структуры структуре субстрата

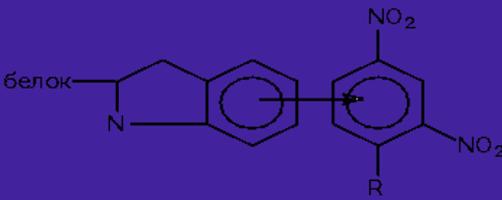
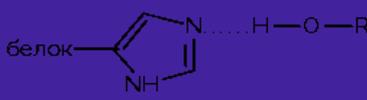


Блокировка фермента токсичным веществом.
Вещество закрыло активную часть фермента,
расщепление вещества не происходит

приложения и реализации токсического действия яда

- Рецепторы токсичности представляют собой определенные участки ферментов - наиболее активные функциональные группы (сульфгидрильные, гидроксильные, карбоксильные, амино-, фосфорсодержащие)
- В качестве рецепторов первичного действия ядов могут быть:
 1. участки ферментов;
 2. аминокислоты (гистидин, цистеин и др.);
 3. нуклеиновые кислоты;
 4. пуриновые и пиримидиновые нуклеотиды;
 5. витамины;
 6. медиаторы;
 7. гормоны (опиатные рецепторы – участок гормона гипофиза – β -липопротеина).

Типы связей, формирующихся между токсикантами и молекулами-мишенями организма

Вид связи	Пример	Энергия связи (кДж/мол)
Ионная	белок—NH ₃ ⁺ ⁻ COO—R	20
Ковалентная	белок—S—Hg—R белок—O—P(=O)(R) ₂	40 – 600
Донорно-акцепторная	белок— 	4 - 20
Ион-дипольная	белок—NH ₃ ⁺O ⁻ ⌵ ⁺ _H	8 - 20
Диполь-дипольная	белок ⁺O ⁻ =C ⁺ (NH ₂) ₂	4 - 12
Водородная	белок— 	4 - 28
Ван-дер-Ваальса	белок—  CH ₃ CH ₃ —R	1 - 4
Гидрофобная	белок—CH ₂ —CH(CH ₃) ₂ CH ₃ CH ₂ CH ₂ —R	1 - 6

Характер химической связи между токсикантом и рецептором зависит от: *строения токсиканта, строения рецептора, pH среды, ионной силы и т.д.*

- **“Немой” рецептор** - это структурный компонент биологической системы, взаимодействие которого с веществом не приводит к формированию ответной реакции (связывание As белками волос).
- **Активный рецептор** - структурный компонент биосистемы, взаимодействие которого с токсикантом инициирует токсический процесс



Постулаты

Постулаты токсичности

1. Токсикант избирательно действует на специфические «структуры-мишени», что запускает каскад реакций, формирующих механизм токсического действия.
2. С увеличением дозы токсикант оккупирует все большее количество рецепторов. В большой дозе токсикант связывается даже с неспецифичными рецепторами.
3. Токсическое действие выражено сильнее, чем меньшее количество яда связывается с “немыми” рецепторами и чем большее количество - с активными рецепторами.
4. Токсичность вещества тем выше, чем большее значение имеет рецептор и повреждаемая биологическая система для поддержания гомеостаза целостного организма.

Механизмы токсического действия ксенобиотиков

- **1. Нарушение процессов синтеза белка и клеточного деления.**
- **2. Повреждение клеточных мембран.**
- **3. Нарушение энергетического обмена.**
- **4. Активация свободно-радикальных процессов в клетке.**
- **5. Нарушение гомеостаза внутриклеточного кальция.**

Взаимодействие токсикантов с белками:

1. Денатурация

2. Блокада активных центров ферментов

- **2. Взаимодействие токсикантов с нуклеиновыми кислотами**
- 1. Образование ковалентных связей с аминогруппами пуриновых и пиримидиновых оснований (иприты, этиленоксид, гидразин, металлы).
- 2. Изменение структуры молекул нуклеиновых кислот (встраиваются в молекулу НК) (антибиотики).
- **Последствия повреждения ДНК и РНК (зависят от дозы токсиканта):**
 - нарушения процессов синтеза белка
 - нарушения клеточного деления
 - нарушения передачи наследственной информации.

обладающие фосфолипазной активностью, в результате которой происходит дезорганизация и разрушение основной жидкокристаллической структуры мембран с последующей гибелью клеток.



• **Последствия токсического действия: деформация, лизис клеток и их гибель.**

• **Механизмы повреждения мембран:**

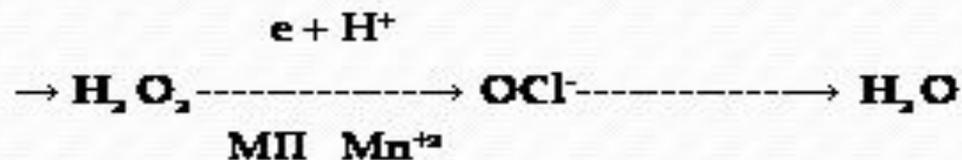
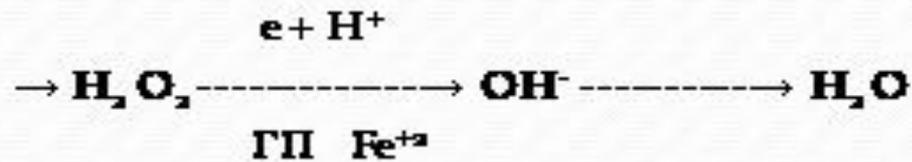
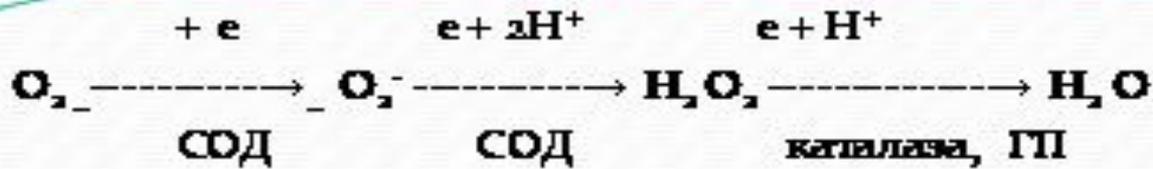
1. Непосредственное действие токсикантов на липидный слой
2. Повреждение ионами кальция
3. Перекисное окисление липидов
4. Ультрафиолетовое излучение и кислород
5. Механическое повреждение и разрушающее действие антител

Повреждение энергетического обмена

- Основное содержание биоэнергетических процессов - **непрерывный синтез** в клетках и поддержание на постоянном уровне концентрации богатых энергией (макроэргических) соединений (АТФ).
- **Основные механизмы токсического действия:**
 1. **Нарушение кислородтранспортной функции крови (яды крови):**
 - 1.1 **Нарушают функции гемоглобина (яды гемоглобина):**
 - образующие **карбоксигемоглобин** (оксид углерода);
 - образующие **метгемоглобин** (оксиды азота, нитросоединения, нитриты).
 - 1.2 **Разрушающие эритроциты (гемолитические яды)** (AsH₃).
 2. **Нарушение тканевых процессов (тканевые яды):**
 - ингибиторы **ферментов цикла Кребса** (производные фторкарбоновых кислот);
 - ингибиторы **ферментов дыхательной цепи** (цианиды);
 - **разобщители** процессов тканевого дыхания и фосфорилирования (динитро-орто-крезол, динитрофенол)

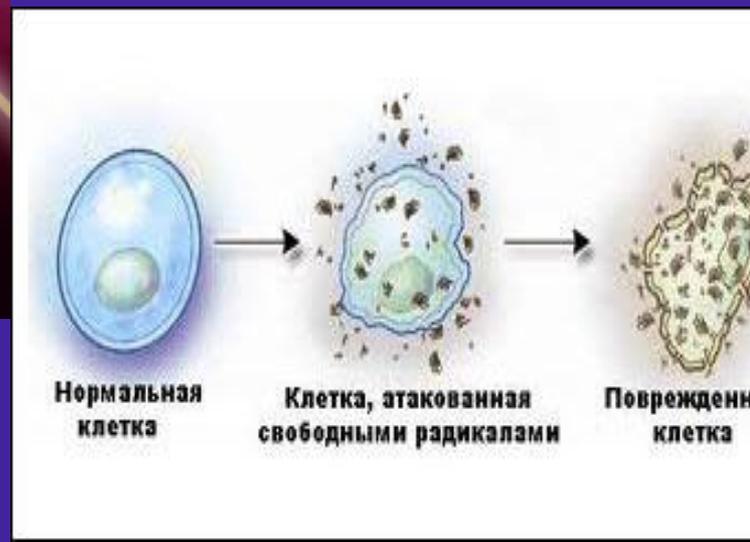
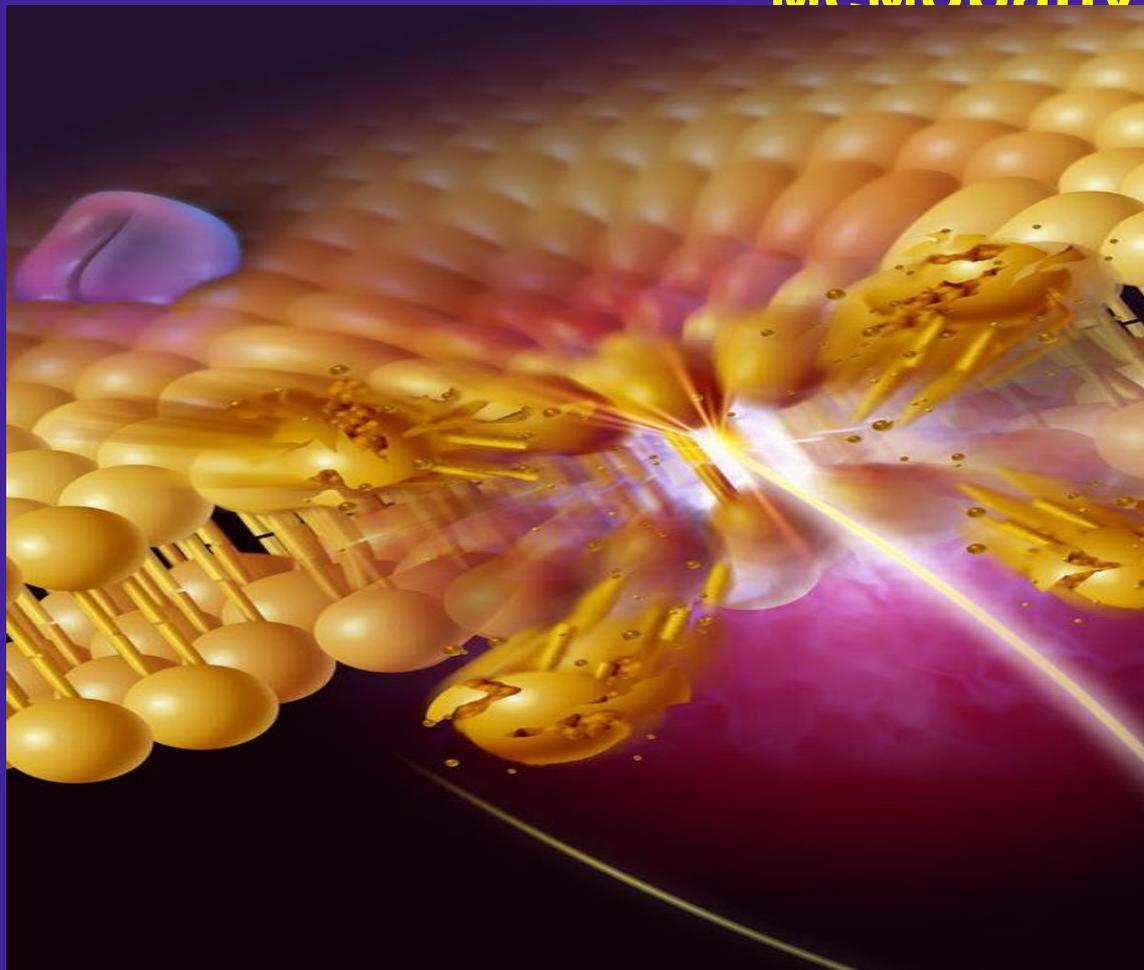
Активация свободно-радикальных процессов

Полный цикл биологического окисления



супероксидный анион O_2^-
 перекись водорода H_2O_2
 гидроксильный радикал OH^-
 синглетный кислород O
 гипохлорит-анион OCl^-
 хлорамины

Свободные радикалы атакуют клеточную мембрану

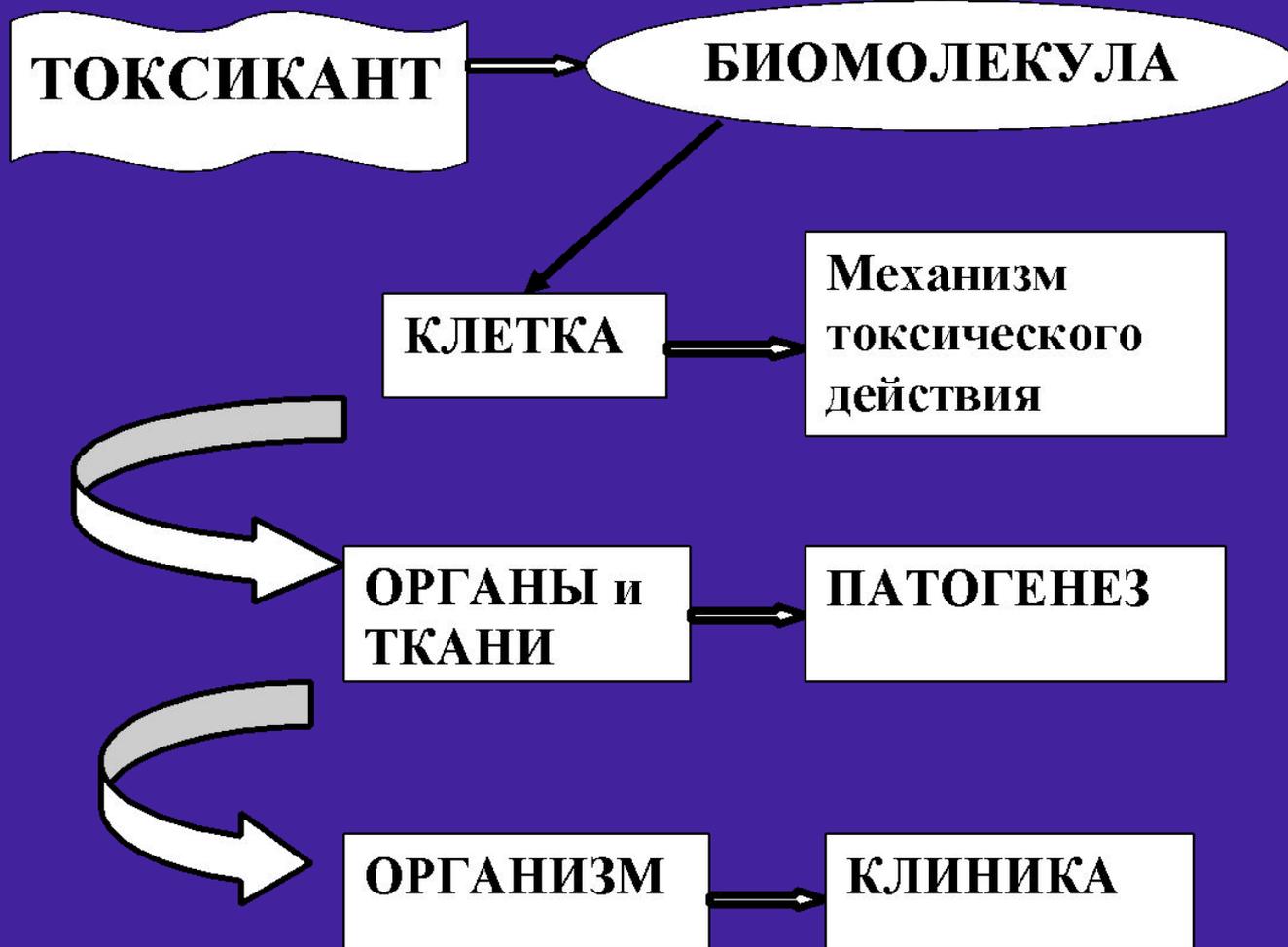


Антиоксидантные системы:

- **Ферментные:** супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатион-редуктаза
- **Неферментные системы:**
 - **Эндогенные антиоксиданты** – витамины А, Е. (токоферол, каротиноиды)
 - **Эндогенные метаболиты** (цистеин, метионин, гистидин, аргинин; мочевины; холин; стероиды; ненасыщенные жирные кислоты)
 - **3. Восстановленный глутатион**

Нарушение гомеостаза внутриклеточного кальция

- *Нарушение гомеостаза внутриклеточного кальция может быть следствием следующих процессов:*
 - повреждения биологических мембран и усиления их проницаемости для ионов;
 - нарушения биоэнергетики клетки;
 - изменения функционального состояния белковых комплексов.
- Все эти механизмы могут приводить к усилению поступления кальция из внеклеточной жидкости и его высвобождению из депо в цитоплазму клетки.
- *Цитотоксический эффект связан:*
 - с повреждением целостности цитоскелета;
 - с неконтролируемой активацией катаболических энзимов (фосфолипаз, протеаз, эндонуклеаз).



Проявления токсического процесса на уровне клетки (цитотоксичность)

- **Токсический процесс на клеточном уровне проявляется:**
 - **обратимыми структурно-функциональными изменениями клетки** (изменение формы, средства к красителям, подвижности и т.д.);
 - **преждевременной гибелью клетки** (некроз, апоптоз);
 - **мутациями** (генотоксичность).

Органотоксичность проявляется:

- **функциональными реакциями** (спазм гортани, кратковременное падение артериального давления, учащение дыхания, усиление диуреза, лейкоцитоз и т.д.);
- **заболеваниями органа**
- **неопластическими процессами**

Токсический процесс на уровне целостного организма проявляться

- *Болезнями химической этиологии* (интоксикации, отравления);
- *Транзиторными токсическими реакциями* - быстро и самопроизвольно проходящими состояниями;
- *Аллобиозом* - стойкими изменениями реактивности организма;
- *Специальными токсическими процессами* - развиваются лишь у части популяции и характеризуются продолжительным скрытым периодом.

Токсические процессы, выявляемые на уровне организма, можно отнести к одной из следующих групп:

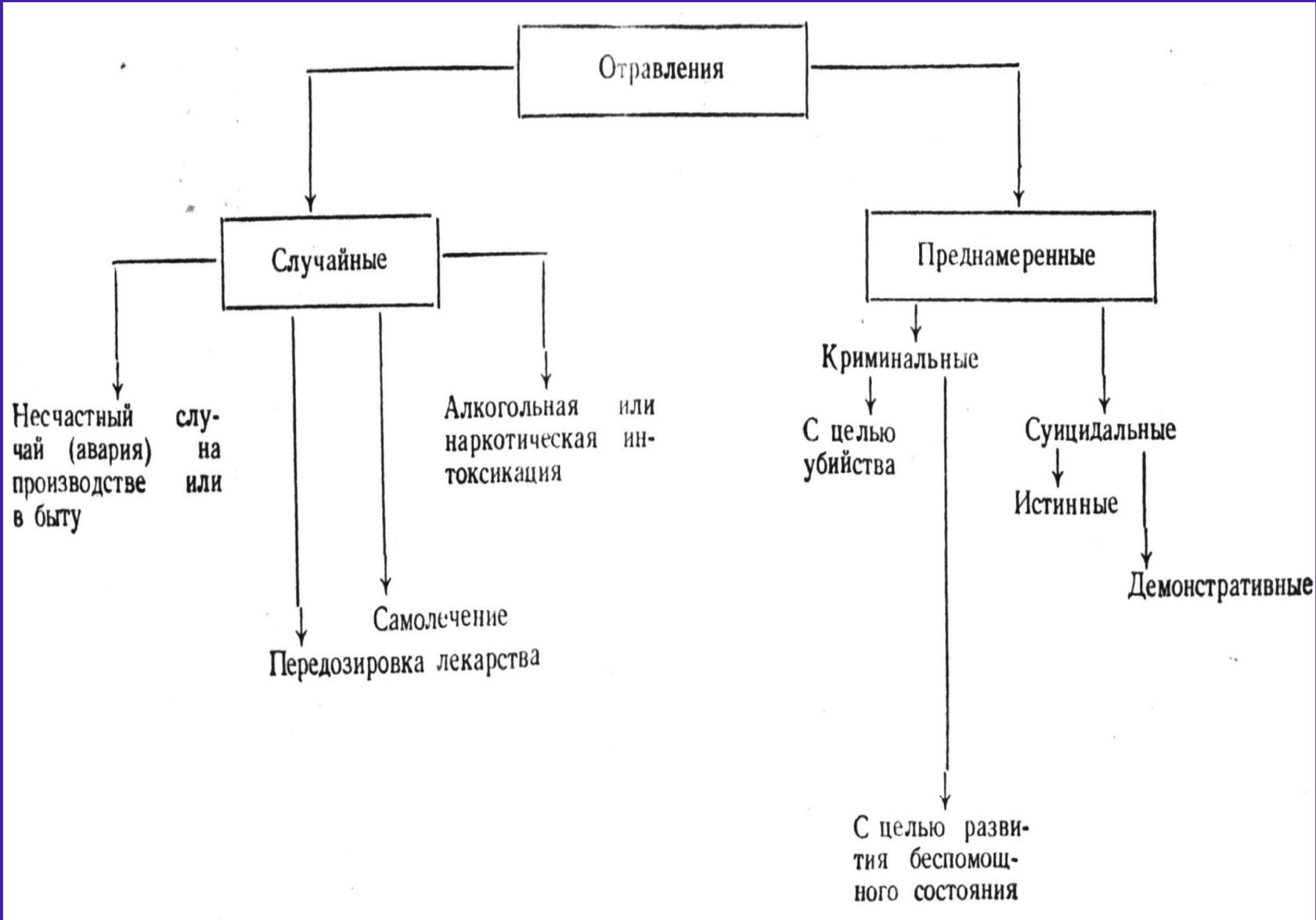
- А. Процессы формирующиеся по **пороговому** принципу.
- Б. Процессы, развивающиеся по **беспороговому** принципу.

Процессы, формирующиеся по пороговому принципу:

- Причинно-следственная связь между фактом действия вещества и развитием процесса носит **безусловный характер**.
- Зависимость «доза-эффект» прослеживается на уровне **каждого отдельного организма**.
- К этой группе относятся: *интоксикации, транзиторные токсические реакции, некоторые аллобиотические состояния*.

Процессы, развивающиеся по беспороговому принципу:

- Причинно-следственные связи между фактом действия вещества и развитием процесса носят **вероятностный** характер.
- Дозовая зависимость прослеживается на уровне **популяции**.
- К таким токсическим процессам относятся: *некоторые аллобиотические состояния, специальные токсические процессы (канцерогенез, тератогенез, отчасти нарушение репродуктивных функций и т.д).*



Нозологическая классификация учитывает:

- 1. Химическое вещество.
- 2. Группу веществ.
- 3. Используется название целого класса веществ.
- 4. Происхождение ядов (отравление растительными, животными или синтетическими ядами).

По принципу действия ядов

- **Нейротоксическое действие** – избирательное повреждение механизмов генерации, передачи, проведения нервных импульсов
- **Общеядовитое** действие – избирательное нарушение механизмов энергетического обмена
- **Пульмотоксическое** действие – структурно-функциональные нарушения в системе внешнего дыхания
- **Цитотоксическое** действие – повреждение клеточных структур
- **Кардиотоксическое** действие – нарушение функций миокарда
- **Сосудистое (вазотоксическое)** действие – нарушение механизмов поддержания сосудистого тонуса
- **Раздражающее** действие – действие на рефлексогенные зоны
- **Прижигающее** действие – деструктивно-воспалительное действие на покровные ткани
-

В зависимости от продолжительности взаимодействия химического вещества и организма

- ***Острая интоксикация*** - развивается в результате однократного или повторного действия веществ в течение ограниченного периода времени (до нескольких суток).
- ***Подострая интоксикация*** - развивается в результате непрерывного или прерываемого во времени (интермиттирующего) действия токсиканта продолжительностью до 90 суток.
- ***Хроническая интоксикация*** - развивается в результате продолжительного (иногда годы) действия токсиканта.

В зависимости от локализации патологического процесса

- ***Местная интоксикация*** - патологический процесс развивается непосредственно на месте аппликации яда.
- ***Общая интоксикация*** - в патологический процесс вовлекаются многие органы и системы организма, в том числе удаленные от места аппликации токсиканта.
- В большинстве случаев интоксикация носит ***смешанный***, как местный, так и общий характер.

В зависимости от интенсивности воздействия токсиканта



- Тяжелая интоксикация
- Интоксикация средней степени тяжести
- Легкая интоксикация

С учетом условий возникновения:

- бытовое

- производственное

- В зависимости от пути поступления ядов
 - Ингаляционные
 - Пероральные
 - Перкутанные
 - Инъекционные



Периоды интоксикации

- Период контакта с веществом
- Скрытый период
- Период разгара заболевания
- Период выздоровления
- Иногда особо выделяют период осложнений.
- *Выраженность и продолжительность каждого из периодов зависит от вида и свойств вещества, вызвавшего интоксикацию, его дозы и условий взаимодействия с организмом*